



**HAL**  
open science

# Les arthrites à pneumocoque de l'adulte en France : étude descriptive dans 15 Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)

Nadim El Bayeh

► **To cite this version:**

Nadim El Bayeh. Les arthrites à pneumocoque de l'adulte en France : étude descriptive dans 15 Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP). Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03835073

**HAL Id: dumas-03835073**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03835073v1>**

Submitted on 31 Oct 2022

**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.

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS**

ANNÉE 2022

N°2022 - 62

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE  
(DIPLÔME D'ÉTAT)  
SPÉCIALITÉ DE MÉDECINE INTERNE  
ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE  
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 7 SEPTEMBRE 2022  
PAR  
**NADIM EL BAYEH**

**Les arthrites à pneumocoque de l'adulte en France : étude  
descriptive dans 15 Observatoires Régionaux du  
Pneumocoque (ORP)**

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Monsieur le Professeur Eric HAVET

Madame le Docteur Farida HAMDAD, DIRECTEUR DE THÈSE

***Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT***

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine Interne)*

*Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques*

*Pôle "Médoco-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »*

*(D.R.I.M.E)*

*Cher Maître,*

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.*

*Vous m'avez tant appris et apporté pour l'élaboration de ce travail.*

*Vos connaissances et votre culture ont façonné mon cursus universitaire.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance pour tous les conseils que vous m'avez prodigués.*

*J'espère que mon travail aura été à la hauteur de ce que vous attendiez de moi.*

***Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN***

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Néphrologie)*

*Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS*

*Chef du service de Néphrologie, Médecine interne, Dialyse, Transplantation (Pôle D.R.I.M.E)*

*Cher Maître,*

*Votre participation à ce jury de thèse m'honore et m'oblige.*

*Je vous serai éternellement reconnaissant ainsi qu'aux néphrologues, pour la rigueur au travail, la pédagogie, et surtout, l'accueil que vous m'avez réservé dans votre service.*

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.*

***Monsieur le Professeur Eric HAVET***

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*Anatomie – Chirurgie orthopédique*

*Assesseur en charge des formations*

*Vice-Doyen*

*Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques*

*Cher Maître,*

*Vous êtes une figure emblématique de notre faculté de médecine.*

*Je garde un doux souvenir de vos cours d'anatomie en PACES et en P2.*

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.*

*Je vous remercie d'apporter votre regard et expertise d'orthopédiste à ce travail.*

***Madame le Docteur Farida HAMDAD***

*Praticien Hospitalier en Bactériologie*

*Laboratoire de Microbiologie*

*CHRU de Nancy*

*Cher Farida,*

*Nous avons passé beaucoup de temps à travailler cette thèse.*

*Je voudrais te dire Ô combien je te suis redevable pour tout le soutien que tu m'as apporté*

*depuis le jour où nos chemins se sont croisés.*

*Tu m'as donné l'envie de développer mon intérêt pour la recherche médicale.*

*Je te remercie absolument pour tout.*

## ***Remerciements***

À mes parents, mes deux piliers et ma source de motivation depuis tout petit, à qui je dois tout. À ma mère qui a toujours eu raison lorsque le doute m'envahissait, pour tous les sacrifices, je sais tout ce qu'elle a enduré. À mon père, le plus généreux de tous les pères, et qui peut être fier de tout ce nous avons accompli ensemble.

À ma soeur Chantal (elle doit son prénom à son grand frère, fan de Chantal Goya dans son enfance), pour tout le temps passé à débattre sur nos visions du monde parfois diamétralement opposées, mais totalement complémentaires. Merci de m'avoir prêté ton bureau pour la rédaction de cette thèse.

À Sandra, la femme qui partage ma vie, les soucis comme les moments de bonheur, qui m'a énormément soutenu ces deux dernières années et aidé à prendre des décisions importantes. Nous aurons tant de choses à accomplir ensemble.

À mes grands-parents, Ghassan et Salma, pour leur soutien infaillible et leurs prières.

À mon oncle Samih, qui m'a fait aimer pendant une période sa spécialité, la gynécologie, avant de complètement dévier. Un exemple pour nous tous.

À ma tante et marraine Berna, pour sa franchise et sa droiture.

À Tristan, mon bro depuis la PACES, qui a de bons conseils sans qu'il ne le sache. Nous avons partagé énormément de belles choses depuis notre première rencontre sur les bancs de la fac, il m'est impossible d'imaginer la suite de l'histoire sans lui.

À mon couple d'amis préféré, Jean-Baptiste et Noémie, vous êtes aussi ma famille sur qui je peux compter.

À Yasmine, ou « bff » (comme on aime s'appeler), pour toutes les fois où elle m'a soutenu, dans différents domaines.

À Ryan, alias Mr Worldwide qui passe sa vie dans les aéroports, le plus marrant, galant et serviable, une perle rare de nos jours.

À Maroun, mon ami d'enfance. Des milliers de kilomètres nous séparent, mais ce n'est qu'un détail, car l'essentiel résiste à la brutalité du temps qui passe et à tous les changements.

À Rami, encore un autre exilé en Amérique du Nord, qui ne m'a jamais abandonné depuis le lycée, et qui partage avec moi la même passion pour la Géopolitique et l'Histoire.

À Wassim, son amitié sincère et son franc-parler que j'ai toujours apprécié, que je n'ai pas réussi à ramener d'Amioun à Amiens, mais je suis quand même content de l'avoir gardé près de moi.

À *Pierre*, qui me comprend du regard depuis que j'ai passé avec lui un semestre en maladies infectieuses. Bros are forever.

À *Edwige-Elisabeth*, pour son écoute attentive en toutes circonstances.

Et surtout, je remercie toutes celles et ceux que j'ai croisés au CHU d'Amiens, au cours des 10 dernières années et qui m'ont accompagné jusqu'à ce jour :

À tout(e)s les infirmier(e)s et aides-soignant(e)s (ils sont nombreux, et les citer un par un nécessiterait plus d'une page bien qu'ils le méritent) que j'ai croisés en médecine interne, maladies infectieuses, néphrologie, réanimation médicale, hématologie, aux urgences et en dermatologie, pour leur bienveillance. Vous êtes des anges gardiens.

Aux internistes qui m'ont formé, d'abord en tant qu'externe puis interne, *Professeur Schmidt, Docteur Smail, Xavier, Jean-Denis*. À *Valéry*, pour sa gentillesse et son amitié. À *Amandine*, pour sa confiance et fidélité.

À toute l'équipe du Service d'Accueil des Urgences du CHU d'Amiens, en particulier à *Laure*, pour son accueil chaleureux. Je suis implicitement un des vôtres. À *Wassim, Antoine, Mathieu, Simon, Martin, Thomas, Brice, Emilie, Lilia* et la dernière recrue *Aiham*.

À toute l'équipe de maladies infectieuses, nos voisins de palier, *Professeur Schmit (JLS)* dont j'apprécie l'humanité et la pédagogie, *Jean-Philippe, Cédric, Amina* (qu'on a beaucoup taquinée avec Pierre), et *Youssef*, qui ont su susciter ma curiosité pour les bactéries.

Aux néphrologues, *Maïté* (qui m'a appris à jeter tout ce qui n'était pas utile sur un bureau), *Gauthier* (pour le savoir-faire de la pancarte), *Caroline* (combien de fois j'ai pensé à elle quand il me fallait une balance aux urgences pour peser les patients...), *Coralie, Pauline, Claire, Dimitri, Ophélie, François, Mariane* et *Mathilde*.

Aux hématologues qui ont probablement été à l'origine de ma plus grande progression au cours de l'internat, à *Amandine C., Mathieu S., Caroline, Magali, Lavinia, Delphine, Etienne*, au *Docteur Morel* et au *Professeur Marolleau*.

Aux réanimateurs, aux *Professeurs Maizel* et *Slama*, à *Yoann* la force tranquille, *Ugo, Loay, Bertrand, Thierry, Clément, Mathieu M.* et *Mathieu C.*, j'ai vécu un semestre en Réa Med enrichissant tant sur le plan professionnel et humain, un bagage qui me servira certainement pour la suite.

Aux dermatologues, au *Professeur Lok* pour m'avoir donné l'opportunité de passer un semestre dans son service, à *Lucile* (la plus écolo) qui est toujours aux petits soins pour ses internes et qui fait l'unanimité, *Ali* (pour toutes les blagues, les anecdotes, tout ce qu'il a pu

m'apprendre directement et indirectement), *Florian*, *Quentin* (l'interniste refoulé), *Camille*, aux *Docteurs Arnault* et *Chaby* pour la qualité de leurs enseignements.

À tous les meilleurs spécialistes du CHU d'Amiens que j'ai connus lors d'une garde ou ailleurs, mention spéciale pour *Nizar* que tout le monde apprécie, les vasculaires doppléristes *Stéphane* et *Simon*, au *Professeur Gignon* (futur ministre de la Santé ?).

À tous mes collègues co-internes qui ont rendu mon quotidien plus agréable : particulièrement la team Dermato, le duo *Marine et Camille* (mes deux protégées), *Clémence* (ma dealeuse de gardes), *Jimmy* (buddy), *Réda et Romain*. À mon binôme de choc en Hémato, *Quentin*. À *Marine C.*, le *Magnifico*, *Eléonore*, *Pierre L.* (nos débats politiques jusqu'à 3h du matin aux G4), *Bastien* (mon binôme de l'HDJ), *Benjamin*, *Jean-Marc*, *Jennifer* (ma toute première co-interne), *Adrien*, *Yohan* (le type qui n'a pas qu'un seul cerveau), à *Kevin* le futur grand urgentiste.

À *Véronique*, *Pépète*, *Brigitte*, *Martine*, mes « deuxièmes » mères à l'hôpital. À *Pamela*, *Florence*, *Perrine*, *Catherine*, *Nathalie*, *Muriel* et *Patricia*.

Chacune de ces personnes a contribué à sa manière à faire de moi celui que je suis aujourd'hui, et le médecin que je serai demain.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des ORP et leurs collaborateurs participant à cette étude nationale, sans eux cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

|   |    |
|---|----|
| LISTE DES ABREVIATIONS  | 1  |
| I - INTRODUCTION  | 2  |
| II - GÉNÉRALITÉS  | 4  |
| II. 1. Les infections ostéo-articulaires (IOA)                                    | 4  |
| II. 2. Arthrite   | 5  |
| II. 3. Arthrite septique  | 5  |
| II. 4. Physiopathologie des IOA   | 7  |
| II. 5. Streptococcus pneumoniae   | 8  |
| II. 5. 1. Facteurs de virulence (Fig. 5)  | 9  |
| II. 5. 2. Sensibilité aux antibiotiques   | 10 |
| II. 5. 3. Infections invasives à pneumocoque                                      | 11 |
| II. 5. 4. Facteurs de risque d'arthrite à pneumocoque                             | 12 |
| II. 5. 5. Vaccins et vaccination  | 13 |
| II. 5. 6. Sérotypes et distribution sérotypique chez l'adulte                     | 16 |
| II. 6. Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)                               | 18 |
| III - MATERIEL ET MÉTHODES  | 20 |
| IV - RÉSULTATS  | 21 |
| IV. 1. Résultats globaux  | 21 |
| IV. 1. 1. Données démographiques  | 21 |
| IV. 1. 2. Nombre de cas d'arthrite à pneumocoque chez l'adulte entre 2010 et 2018 | 21 |
| IV. 1. 3. Taux de vaccination   | 23 |
| IV. 2. Données cliniques  | 23 |
| IV. 2. 1. Signes cliniques  | 23 |
| IV. 2. 2. Nature et nombre des articulations atteintes                            | 23 |
| IV. 2. 3. Infections associées  | 24 |
| IV. 3. Facteurs de risque   | 25 |
| IV. 4. Données biologiques  | 26 |
| IV. 5. Données thérapeutiques   | 29 |
| IV. 5. 1. Chirurgie   | 29 |
| IV. 6. Données pronostiques   | 29 |
| IV. 6. 1. Séquelles   | 30 |
| IV. 7. Analyse en sous-groupes : IOA sur articulation native vs. IOA sur prothèse | 31 |

|                 |    |
|-----------------|----|
| V - DISCUSSION  | 34 |
| VI - CONCLUSION | 38 |
| BIBLIOGRAPHIE   | 39 |
| RESUMÉ          | 43 |
| ABSTRACT        | 43 |

## ***LISTE DES ABREVIATIONS***

|  |   |
|--|---|
| AS : arthrite septique   | P C V 1 3 : v a c c i n c o n j u g u é<br>antipneumococcique 13 valences |
| ASP : arthrite septique à pneumocoque                                  | PLP : protéine de liaison à la pénicilline                                |
| BPCO : bronchopneumopathie chronique<br>obstructive                    | PLY : pneumolysine  |
| C3G : céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération                   | PP23 : vaccin polysaccharidique<br>antipneumococcique 23 valences         |
| CHU : centre hospitalo-universitaire                                   | PNN : polynucléaires neutrophiles   |
| CMI : concentration minimale inhibitrice                               | PR : polyarthrite rhumatoïde  |
| CNRP : centre national de référence des<br>pneumocoque                 | PSDP : pneumocoque à sensibilité diminuée<br>à la pénicilline             |
| CRM : cross reactive materials   | TLR : Toll-like receptor  |
| CRP : C-reactive protein   | TNF : tumor necrosis factor   |
| EPO : érythropoïétine  | VIH : virus de l'immunodéficience humaine                                 |
| IIP : infections invasives à pneumocoque                               | vs : versus   |
| IL : interleukine  |   |
| IOA : infections ostéo-articulaires                                    |   |
| IRAK-4 : récepteur de l'interleukine-1<br>associés à la kinase-4       |   |
| IRM : imagerie à résonance magnétique                                  |   |
| IV : intraveineuse   |   |
| LCR : liquide céphalo-rachidien  |   |
| MyD88 : réponse primaire de<br>différenciation myéloïde 88             |   |
| NEMO : facteur nucléaire kappa B <i>Essential<br/>Modulator</i>        |   |
| OMA : otite moyenne aiguë  |   |
| ORL : oto-rhino-laryngé  |   |
| ORP : observatoires régionaux du<br>pneumocoque                        |   |
| P C V 7 : v a c c i n c o n j u g u é<br>antipneumococcique 7 valences |   |

# I - INTRODUCTION

Les infections invasives à pneumocoque (IIP) sont devenues un enjeu mondial de santé publique, avec une incidence annuelle, chez l'adulte, de 7 à 97/100 000 habitants [1], notamment depuis l'émergence de souches résistantes aux  $\beta$ -lactamines et des sérotypes non couverts par les vaccins [2].

Les IIP sont définies par l'isolement de *Streptococcus pneumoniae* dans les sites anatomiques stériles. Les IIP regroupent les méningites, les bactériémies, les endocardites et plus rarement d'autres infections comme les infections ostéo-articulaires (IOA). Ces dernières ne concernent que 0,6 à 4% des cas d'IIP, ce qui en fait une atteinte exceptionnelle [1, 2].

L'arthrite septique (AS) constitue une urgence diagnostique et thérapeutique dont le pronostic vital et fonctionnel repose sur une prise en charge médicale, et parfois chirurgicale, rapide [3].

L'incidence des AS, qui tend à se majorer compte tenu du vieillissement de la population, de l'accès aux prises en charge chirurgicales des pathologies articulaires et des traitements immunosuppresseurs, est estimée à 4-10/100 000 dans la population générale des pays industrialisés [4]. Cette incidence est multipliée par 7, jusqu'à 30-70/100 000 dans la population des sujets ayant un antécédent de remplacement prothétique ou de maladie rhumatismale [2, 3].

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  $\beta$ -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 sérotypique. 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 antipneumococcique [5].

Compte tenu du coût économique et social dû aux hospitalisations prolongées et les complications nosocomiales [4, 6], l'élaboration d'une stratégie thérapeutique et préventive pour ces IOA s'avère indispensable. La vaccination antipneumococcique a vu le jour dans les années 1980, et n'a cessé d'évoluer au fil des années, permettant de réduire l'incidence des IIP dues aux souches vaccinales [7].

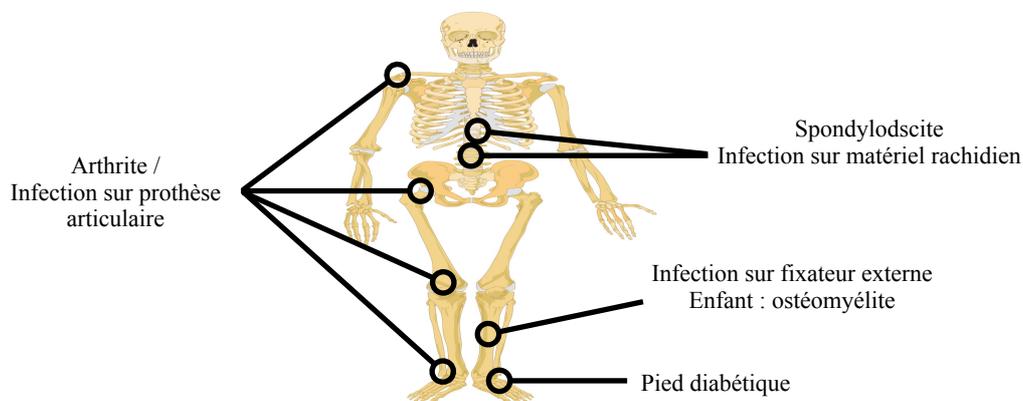
L'objectif de ce travail de thèse est d'une part la description d'une large cohorte nationale de patients adultes avec une arthrite septique à pneumocoque (ASP), l'identification des facteurs de risque d'ASP chez l'adulte et, d'autre part, la description des caractéristiques microbiologiques des souches de pneumocoque isolées.

## II - GÉNÉRALITÉS

### II. 1. Les infections ostéo-articulaires (IOA)

Les IOA représentent un enjeu majeur de santé publique, puisqu'elles sont à l'origine d'une morbidité et mortalité importantes. Ces infections engendrent, en France, jusqu'à 259 millions d'euros de dépenses directes en matière de santé, soit un séjour hospitalier de 7178€, en partie dues aux ré-hospitalisations [4]. Aux Etats-Unis, elles sont la deuxième source de dépenses en matière de santé, responsables annuellement de 4,6% des dépenses liées aux hospitalisations, soit plus de 19,9 milliards de dollars [8].

Parmi ces IOA, les arthrites septiques, les ostéomyélites, et les spondylodiscites sont les plus fréquentes.



**Figure 1** : Différentes localisations des IOA sur articulation native ou sur prothèse

Les IOA peuvent être séparées en deux catégories : les IOA sur articulation native et les IOA sur matériel (Fig. 1). Ces dernières ont tendance à se multiplier en Occident du fait du vieillissement de la population et du recours au remplacement prothétique des articulations, en particulier de la hanche et du genou [4]. Annuellement, plus de 150 000 procédures chirurgicales de remplacement prothétique sont réalisées en France [9]. Aux Etats-Unis d'Amérique, plus d'un million de procédures/an sont répertoriées [10]. Des prévisions estiment qu'en 2030, 4 millions de procédures de remplacement prothétique seront réalisées annuellement aux Etats-Unis d'Amérique [11].

En 2008, 28 579 patients ont été hospitalisés en France pour une IOA dont 53% pour une AS [4]. La majorité de ces IOA sont survenues sur des articulations natives et dans 32% des cas sur prothèse [4].

L'âge médian des patients hospitalisés pour IOA sur articulation native était de 65 ans, et celui des patients hospitalisés pour IOA sur matériel était de 69 ans [4].

La destruction irréversible de l'articulation et des os adjacents est tributaire du délai diagnostique et de la prise en charge de ces infections.

Malgré les progrès réalisés au cours des deux dernières décennies, le pronostic fonctionnel des articulations touchées peut se révéler sombre selon le microorganisme identifié, allant de 5 à 50% de destruction de l'articulation en fonction des études [11].

*S. aureus* est responsable de 30-50% des cas et *S. pneumoniae* de 0,6 à 4% des cas selon les études [2, 12-15].

## **II. 2. Arthrite**

L'arthrite est par définition la survenue d'un épanchement articulaire résultant de l'accumulation pathologique de liquide synovial dans une articulation, témoignant de la souffrance intra-articulaire et dont les étiologies sont multiples [16].

L'arthrite est définie par le nombre d'articulations atteintes : la mono-arthrite concerne une seule articulation, la polyarthrite est l'atteint de plus de trois articulations simultanément, et l'oligoarthrite entre deux et trois articulations.

L'évolution de l'arthrite peut être aiguë (moins de 3 mois) ou chronique (plus de 3 mois) [16].

Il s'agit d'un diagnostic clinique, nécessitant parfois le recours à l'imagerie telle que l'échographie articulaire, conduisant systématiquement à la réalisation d'une ponction articulaire [3].

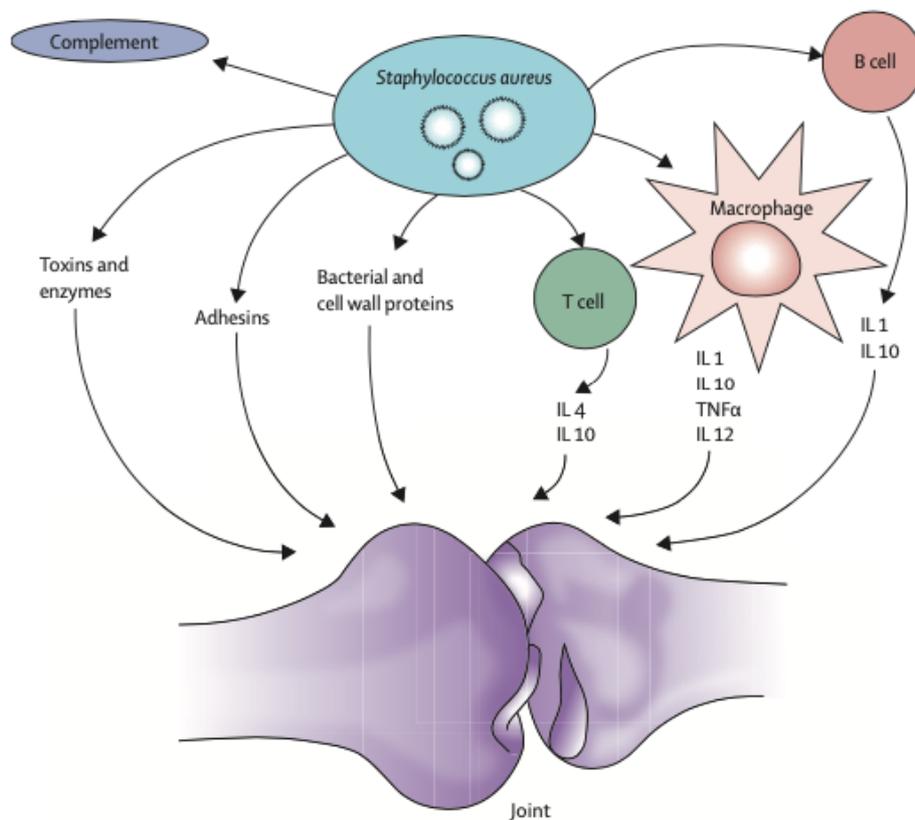
Les arthrites sont le plus souvent d'origine infectieuse ou microcristalline (chondrocalcinose, goutte), mais aussi d'origine systémique comme dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), les connectivites, les vascularites, ou d'origine tumorale [16].

L'allure de la douleur caractérise son horaire : inflammatoire lorsqu'elle est insomnante, calmée par l'effort et nécessitant un dérouillage matinal de plus de 30 minutes. Lorsqu'elle est mécanique, elle est soulagée par le repos, aggravée à l'effort et sans dérouillage matinal.

## **II. 3. Arthrite septique**

L'arthrite septique (AS) consiste en une prolifération intra-articulaire d'un micro-organisme mis en évidence par la ponction d'un liquide articulaire inflammatoire,

habituellement trouble ou purulent, avec une hypercellularité riche ( $> 2000/\text{mm}^3$ ) à prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN) (Fig. 2).



**Figure 2 :** Physiopathologie de l'arthrite septique à *Staphylococcus aureus* [3]

L'AS se manifeste par la survenue d'une fièvre dans 40 à 60% des cas, de frissons, de douleurs d'horaire inflammatoire et localement par la présence d'un épanchement artériel et d'une impotence fonctionnelle [17-18].

Dans plus de 50% des cas, elle touche le genou et par ordre décroissant le coude, le poignet, la hanche et la cheville [2, 13, 17, 18].

L'imagerie permet d'apporter une aide au diagnostic. L'échographie permet la quantification de l'épanchement artériel. L'imagerie à résonance magnétique (IRM) est l'examen de référence pour visualiser les signes précoces de destruction osseuse et ceux des tissus adjacents [17, 19]. Cependant, les signes radiologiques sont parfois retardés [17].

## II. 4. Physiopathologie des IOA

Les mécanismes de développement des IOA varient selon le site infecté, qu'il s'agisse d'IOA sur articulation native ou sur prothèse. Les IOA se développent soit par inoculation directe (fracture ouverte, ponction, chirurgie), soit par voie hématogène ou encore par contigüité (pied diabétique, escarre, érysipèle). La première phase consiste en l'adhésion et la prolifération microbienne localement, suivie d'une phase de chondrolyse due à la réaction inflammatoire locale [3, 17].

La particularité des IOA sur prothèse, zones pauvres en PNN, réside dans la présence d'un biofilm qui s'installe en 8 jours après la contamination. Le biofilm permet la formation de micro-colonies bactériennes et l'adhésion bactérienne irréversible en quelques heures, ce qui leur confère une « imperméabilité » aux antibiotiques, affaiblissant le rôle de ces derniers [20]. Le développement du biofilm (Fig. 3), plus important en contact avec le polystyrène et dans un milieu à pH compris entre 7 et 8, conduit à des infections persistantes et chroniques [21]. En effet, il s'agit d'une stratégie de survie dans un environnement pauvre en nutriments [21]. L'adhésion bactérienne sur une surface abiotique, privée d'activité métabolique, se poursuit avec la formation d'une matrice extracellulaire grâce à des polysaccharides intracellulaires ou membranaires formant une barrière électrostatique empêchant l'accessibilité des macrophages, anticorps et antibiotiques à ce « réservoir » microbien [22]. La proximité et la densité cellulaires au sein du biofilm confèrent un environnement idéal à la communication inter-cellulaire par détection d'un *quorum sensing*, un mécanisme de régulation permettant aux bactéries de modifier leur transcription génétique par transfert des gènes de virulence et de résistance aux antibiotiques [22].

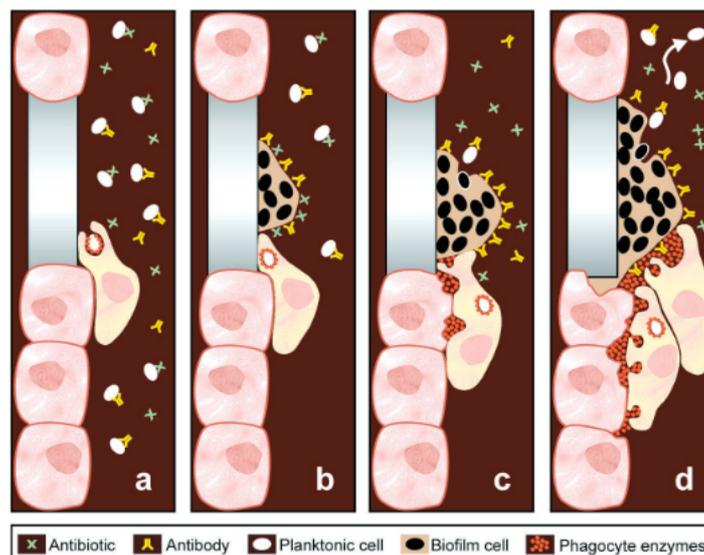
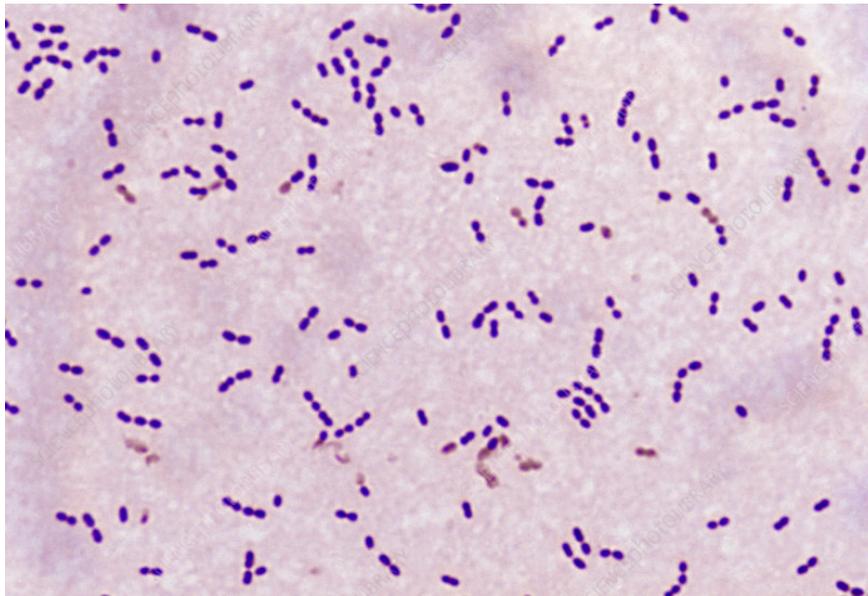


Figure 3 : Mécanisme de formation d'un biofilm [20]

## II. 5. *Streptococcus pneumoniae*

Bactérie appartenant à la famille des Streptococaceae, *S. pneumoniae* est un cocci à Gram positif de forme sphéroïde ou « diplocoque » en flamme de bougie (Fig. 4). Sa croissance est stimulée par l'anaérobiose, et contrairement aux autres streptocoques alpha-hémolytiques, elle est inhibée par l'optochine.



**Figure 4 :** *Streptococcus pneumoniae* visualisée en microscopie optique (agrandissement x1450)  
(CNRI / SCIENCE PHOTO LIBRARY)

*S. pneumoniae* est une bactérie qui a été décrite pour la première fois vers la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle en France, par un médecin militaire américain, George Sternberg, et par Louis Pasteur, en inoculant de la salive humaine dans la circulation sanguine de lapins. Appelée *Diplococcus pneumoniae* pour sa forme, dans les années 1930, elle fut ensuite nommée « Pneumokokkus » pour son rôle pathogène dans les pneumonies. En 1974, le nom définitif, *Streptococcus pneumoniae*, fut adopté [16, 23].

Bactérie commensale retrouvée dans le rhino-pharynx de 70 à 90% des enfants de moins de 5 ans et 40% chez les adultes [16], *S. pneumoniae* est à l'origine d'infections bénignes comme les otites moyennes aiguës (OMA) chez l'enfant ou d'infections graves comme la pneumonie franche lobaire aiguë. Elle est également à l'origine des IIP comme les méningites, les bactériémies, les endocardites et rarement les IOA.

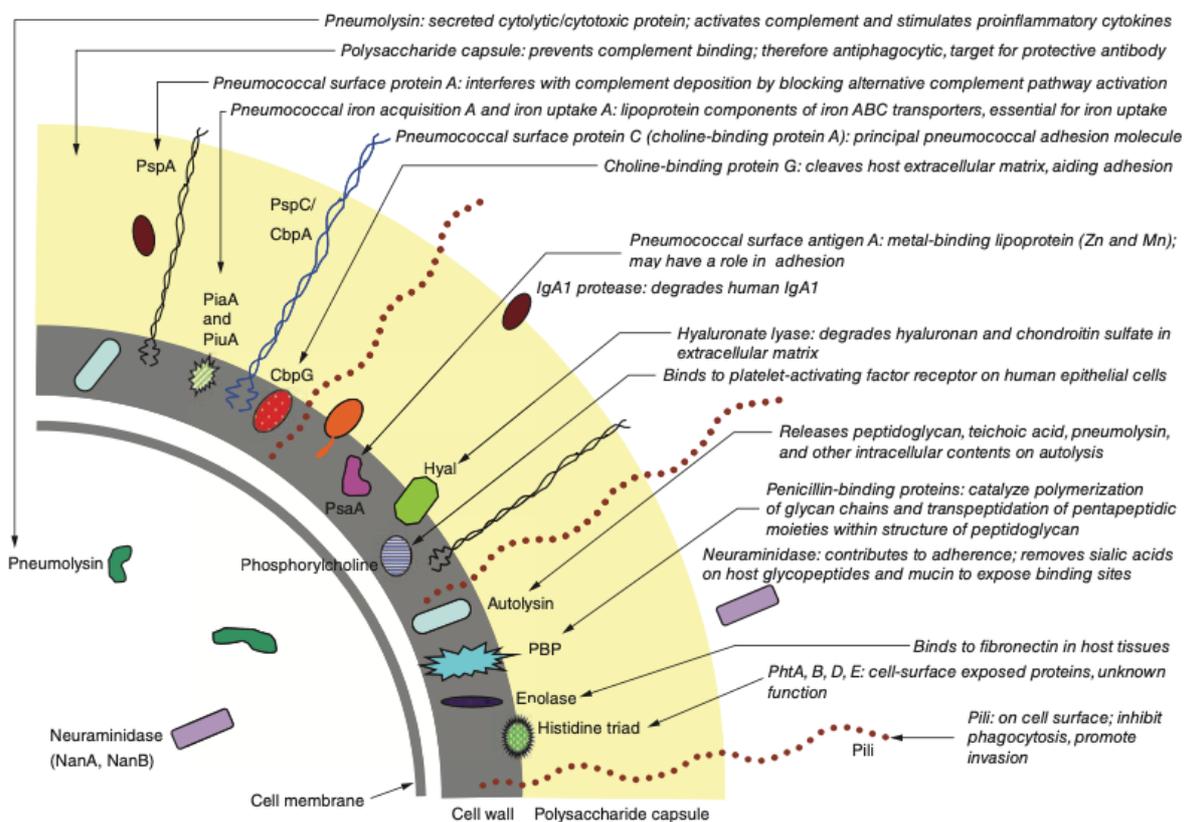
## II. 5. 1. Facteurs de virulence (Fig. 5)

La capsule polysaccharidique forme une couche externe, un « film » protecteur autour de la bactérie, lui conférant une résistance à la phagocytose diminuant ainsi l'opsonisation [24]. La partie phosphorylcholine du polysaccharide C diminue l'activité phagocytaire des cellules endothéliales en se liant à des récepteurs présents à la surface de ces cellules [24].

La pneumolysine (PLY) est une toxine intracytoplasmique activée dans le milieu extérieur, responsable d'un état pro-inflammatoire établi par la liaison au fragment Fc des immunoglobulines, à l'origine de la rupture de la barrière hémato-méningée dans les méningites, alors que dans les pneumonies elle induit l'altération des muqueuses respiratoires [25].

Inducteurs de l'inflammation, les acides teichoïques et le peptidoglycane sont responsables de l'activation des monocytes, de la voie alterne du complément et du facteur d'activation plaquettaire [24].

Les déficits du complément en C2, C3, et C4 prédisposent l'hôte à la survenue des IIP. En effet, le complément joue un rôle important dans l'immunité antipneumococcique par opsonisation des bactéries [16, 24, 26].



**Figure 5:** Antigènes membranaires et facteurs de virulence de *Streptococcus pneumoniae*

Les lymphocytes B produisant les anticorps comme les anti-polysaccharidiques IgG2, jouent un rôle important dans l'opsonisation du pneumocoque [26]. Les patients ayant un déficit de l'immunité humorale sont susceptibles de présenter des IIP.

Les voies de signalisation des TLRs (*Toll-Like Receptors*) et de l'IL-1 (Interleukine 1) sont également essentielles dans le contrôle des IIP, par l'initiation et la propagation de la réponse inflammatoire et par la production d'anticorps anti-polysaccharidiques [26]. Les déficits de l'immunité innée tels que les déficits en récepteurs de l'interleukine 1 associés à la kinase-4 (IRAK-4), le déficit en réponse primaire de différenciation myéloïde 88 (MyD88) et le déficit hypomorphe en facteur nucléaire kappa B *Essential Modulator* (NEMO) (responsable de la dysplasie ectodermale anhidrotique avec déficit immunitaire) sont responsables d'une susceptibilité marquée aux infections invasives à bactérie pyogène et en particulier à pneumocoque [26].

## II. 5. 2. Sensibilité aux antibiotiques

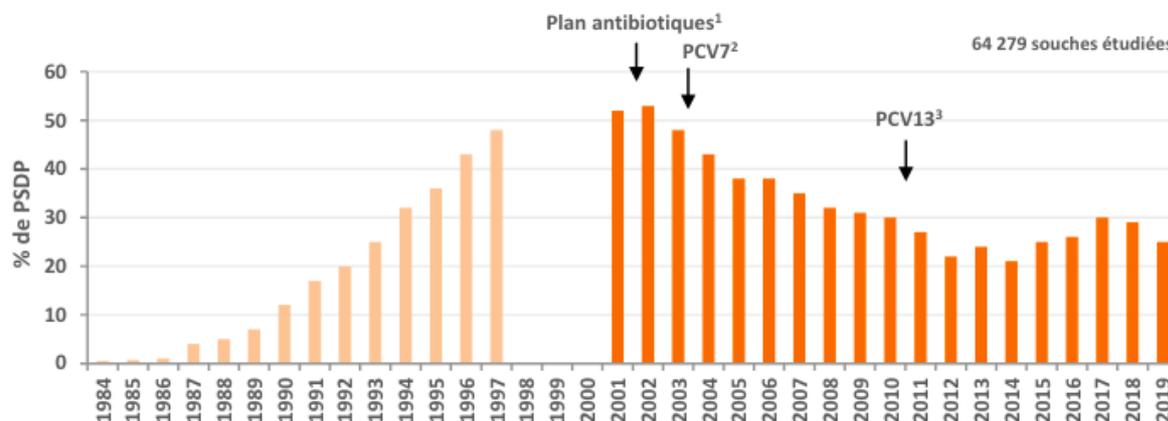
*S. pneumoniae* est une bactérie sensible aux  $\beta$ -lactamines, antibiotiques de référence (amoxicilline, ceftriaxone et cefotaxime), macrolides, tétracyclines, glycopeptides, fluorofluoroquinolones, à la rifampicine, au cotrimoxazole et chloraminophénicol. En revanche, *S. pneumoniae* présente une résistance naturelle aux aminosides, polymyxines et à l'acide nalixidique [27].

L'émergence de souches résistantes aux  $\beta$ -lactamines est un enjeu majeur de santé publique, notamment depuis l'apparition de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) au milieu des années 1980. En effet, la recombinaison génique des protéines de liaison à la pénicilline (PLP), cibles des  $\beta$ -lactamines, est à l'origine de cette résistance par échange des gènes de PLP entre les streptocoques oraux. Six PLP sont identifiées : PLP 1a, 1b, 2x, 2a, 2b et PLP 3 [27]. La modification qualitative et quantitative de ces PLP induit la résistance aux  $\beta$ -lactamines.

Cependant, depuis l'introduction des vaccins conjugués et le lancement de campagnes de sensibilisation au bon usage des antibiotiques, la prévalence des PSDP est en diminution en France, passant de 52% à 23% entre 2001 et 2019 [5] (Fig. 6).

En 2019, parmi les PSDP, le sérotype 24F représentait 21% des sérotypes invasifs de sensibilité diminuée, alors qu'il ne représentait que 6% de l'ensemble des sérotypes responsables d'IIP [5]. D'autres sérotypes sont particulièrement plus résistants aux  $\beta$ -

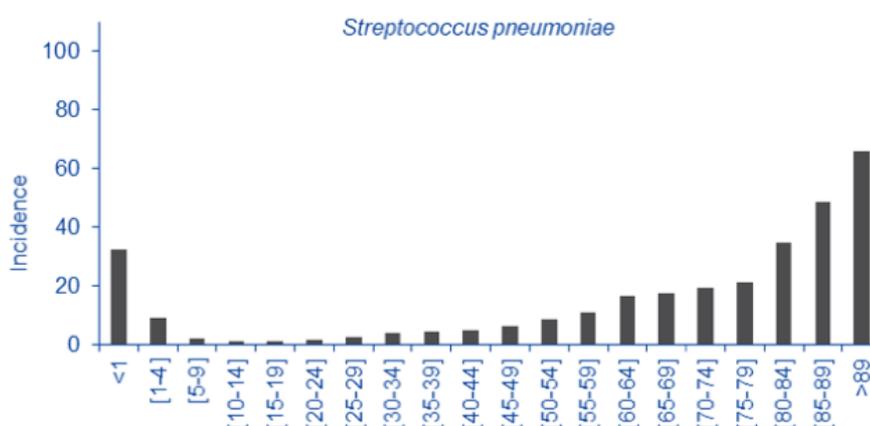
lactamines tels que le sérotype 11A non couvert par les vaccins, qui représente 5% des PSDP. Ce sérotype est associé à 54% des cas de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines, avec des CMI de pénicilline entre 4 et 8 mg/l [5].



**Figure 6 :** *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d’après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2019 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann).

## II. 5. 3. Infections invasives à pneumocoque

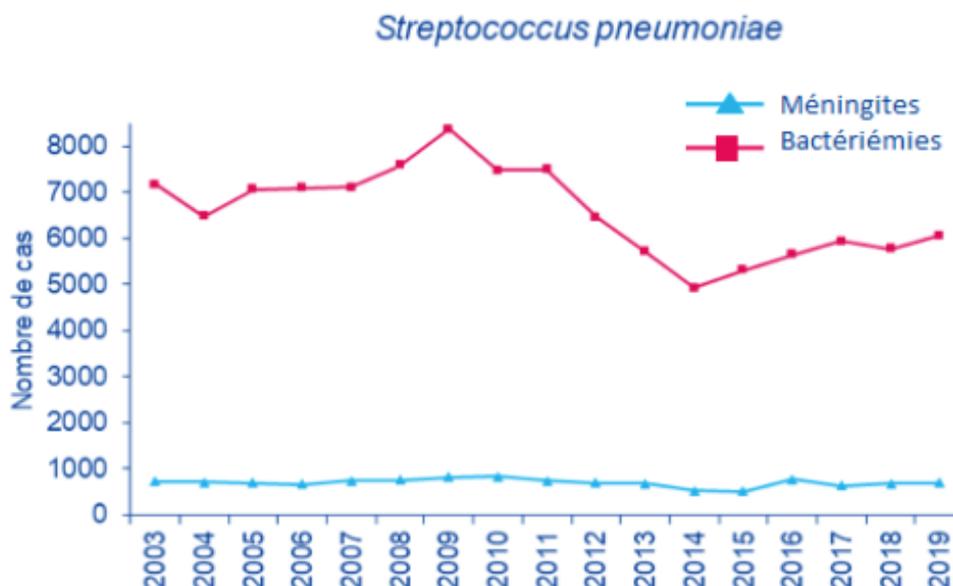
Quinze millions d’IIP environ par an sont dénombrées dans le monde, dont 6000 cas en France en 2012 [5, 28]. Ce sont des infections graves en raison de la morbi-mortalité qui en résulte. En effet, elles sont responsables de plus d’un million et demi de décès par an dans le monde [7]. La majorité des cas concerne les âges extrêmes de la vie (Fig. 7) [28].



**Figure 7 :** Incidence des IIP selon les tranches d’âge (Santé Publique France 2020, données EPIBAC 2019)

Depuis l’introduction de la vaccination par le PCV7 puis par le PCV13 en France, les IIP ont nettement diminué entre 2010 et 2019 parfois jusqu’à -60% dans certains groupes d’âge [25]. Cependant, depuis 2014 une augmentation progressive de l’incidence de ces

infections est observée, notamment chez les enfants de moins de 2 ans [5, 28]. Le taux d'incidence global des IIP en 2019 était de 10,5/100 000 habitants en France contre 8,3/100 000 habitants en 2014 (Fig. 8).



**Figure 8** : Nombre de cas d'IIP en France, tout âge confondu (Santé Publique France 2020, données EPIBAC 2019)

## II. 5. 4. Facteurs de risque d'arthrite à pneumocoque

Dans une étude hollandaise, plusieurs facteurs de risque d'AS ont été décrits : l'âge extrême (> 80 ans), le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, un remplacement articulaire prothétique, ainsi qu'une chirurgie orthopédique récente associée ou non à une infection cutanée [29]. Ces facteurs de risque peuvent être plus ou moins significatifs en fonction du sexe [4]. En effet, le diabète, le cancer et les affections hépatiques seraient plus délétères chez l'homme. Chez la femme, les infections urinaires, la malnutrition, l'obésité, et la polyarthrite rhumatoïde sont les facteurs de risque les plus fréquents.

D'autres études se sont intéressées aux IOA à pneumocoque, à l'instar de celle de Ross *et al.*, publiée en 2003 [30]. Les auteurs ont présenté une cohorte rétrospective de 13 cas d'ASP au centre hospitalier de Boston, et les ont inclus à leur revue de la littérature portant sur 177 cas depuis 1975. L'âge moyen des patients était de 59 ans. Quatre-vingt-cinq pourcent des adultes avaient des facteurs de risque. Les principaux, par ordre d'importance, étaient la polyarthrite rhumatoïde (22%), l'éthylisme (20%), l'arthrose (14%), les prothèses articulaires (14%), la coronaropathie (10%), les corticoïdes (9%), le myélome et la gammopathie monoclonale (8%). Le genou était l'articulation la plus touchée, retrouvée dans 56% des cas.

La mortalité chez les adultes était de 19%. Le seul facteur de risque de mortalité présenté comme significatif en analyse univariée était la présence d'une bactériémie concomitante [30].

Une étude rétrospective canadienne de Marrie *et al.* en 2017 a été menée chez des patients hospitalisés pour des IIP à Alberta du Nord entre 2000 et 2014 et a montré que les ASP n'étaient présentes que dans 1,6% des cas [31]. Les patients ayant une ASP avaient significativement moins d'aptitude à marcher sans assistance par rapport aux patients hospitalisés pour IIP sans arthrite. Les autres différences significatives étaient la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la chondrocalcinose et la BPCO.

## **II. 5. 5. Vaccins et vaccination**

La capsule de *S. pneumoniae* est à l'origine de la classification sérotypique du pneumocoque. À ce jour, plus de 104 sérotypes de *S. pneumoniae* sont connus, regroupés dans 46 sérogroupes et caractérisés selon la nomenclature danoise dite de Lund [24, 32]. La surveillance de l'évolution de ces sérotypes et leur distribution a conduit à l'élaboration de vaccins antipneumococciques. Actuellement, deux vaccins antipneumococciques existent et couvrent les sérotypes les plus fréquents, les plus résistants et les plus virulents (Tableau 1).

### **II . 5. 5. 1. Vaccin polysaccharidique**

Le vaccin polysaccharidique Pneumovax® ou Pneumo23® a été mis sur le marché en 1981. Ce vaccin 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. Une dose de ce vaccin contient 25 µg de chacun de ces 23 sérotypes [33].

En France, ce vaccin était indiqué chez les enfants de plus de 2 ans, les adultes présentant des facteurs de risque d'IIP comme les patients aspléniques ou hypospléniques (y compris les drépanocytoses majeures), les patients atteints de déficits immunitaires héréditaires, les patients infectés par le VIH, ceux sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, ceux transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques, ceux traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique et les patients atteints de syndrome néphrotique [34].

Ce vaccin est également indiqué chez les patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP : cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, BPCO, emphysème, asthmes sévères sous traitement continu, insuffisance rénale, hépatopathies chroniques d'origine éthylique ou non, diabète non équilibré par le simple régime et les patients présentant une brèche ostéo-méningée ou candidats à des implants cochléaires [34].

| PCV13 (Prevenar 13®) | PPV23 (Pneumovax®) |     |
|----------------------|--------------------|-----|
| 1                    | 1                  |     |
| 3                    | 3                  |     |
| 4                    | 4                  | 2   |
| 5                    | 5                  | 8   |
| 6A                   |                    | 9N  |
| 6B                   | 6B                 | 10A |
| 7F                   | 7F                 | 11A |
| 9V                   | 9V                 | 12F |
| 14                   | 14                 | 15B |
| 18C                  | 18C                | 17F |
| 19F                  | 19F                | 20  |
| 19A                  | 19A                | 22F |
| 23F                  | 23F                | 33F |

**Tableau 1:** Sérotypes couverts par les vaccins disponibles  
 Sérotypes couverts par le PCV13 et le PPV23 (bleu)  
 Sérotypes couverts par le PP23 uniquement (orange)

Chez le sujet adulte à risque, ce vaccin est recommandé avec un rappel tous les 5 ans. Chez les répondeurs faibles comme les immunodéprimés primaires, les patients atteints du VIH ou les transplantés d'organes solides, plusieurs rappels sont nécessaires au cours de la vie. Cependant, le risque est d'entraîner une hyporéponse immunitaire par épuisement progressif des lymphocytes B spécifiques, diminuant ainsi le taux d'anticorps protecteurs, bien qu'on ignore encore les mécanismes de cette réponse [24, 29]. Aux Etats-Unis, une seule dose de rappel à 5 ans est recommandée. Contrairement aux recommandations françaises, les recommandations américaines ou belges, retiennent l'indication à vacciner toutes les personnes âgées de 65 ans et plus [35, 36].

L'efficacité de ce vaccin est controversée en raison des grandes variations entre les différentes observations [37]. En effet, chez les sujets âgés, la protection contre les infections à pneumocoque fournie par ce vaccin est faible, expliquée par une réponse immunitaire T moindre [38]. Par ailleurs, les sujets âgés présentent un état inflammatoire chronique par production anormalement élevée de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ , affaiblissant l'immunité innée et l'obtention d'une réponse dendritique induisant une réponse immunitaire adaptative [37].

La couverture sérotypique du vaccin PPV23 est de 69% pour les souches isolées de bactériémies et de 54% pour les méningites [5].

## II. 5. 5. 2. Vaccins conjugués

Les vaccins conjugués utilisent des antigènes polysaccharidiques couplés à une protéine, CRM197, issue de *Corynebacterium diphtheriae*. Il s'agit du plus important CRM (*cross-reactive materials*) codant la toxine diphtérique inactive et non toxique [24, 36].

Le couplage permet de transformer un antigène thymo-indépendant en antigène thymo-dépendant afin d'obtenir une réponse immunitaire mémoire [36].

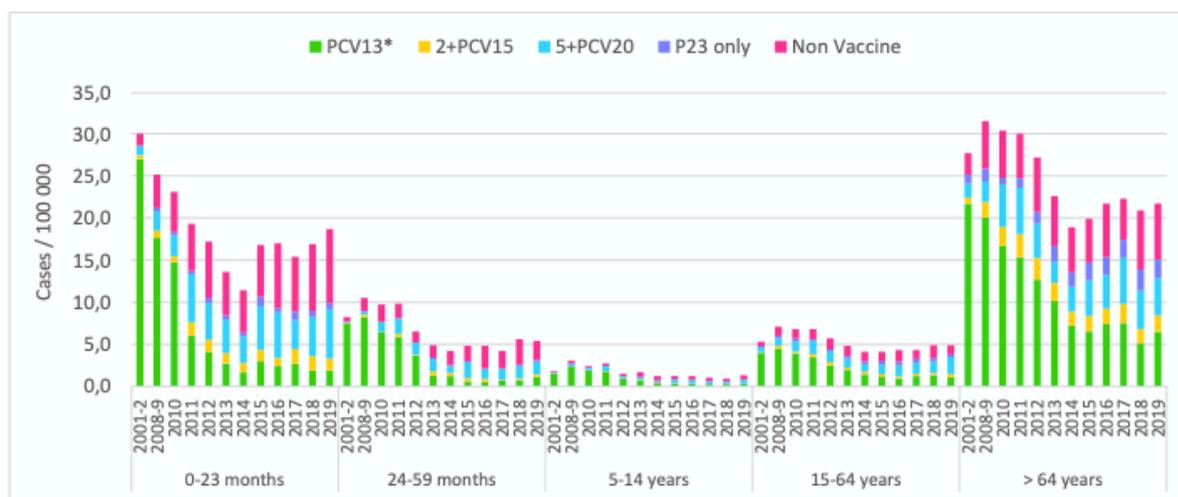
Ce vaccin induit, en plus des infections invasives, une protection contre les infections non invasives et le portage [24].

En France, le vaccin conjugué 13-valent (PCV13) ou Prevenar® a remplacé en juin 2010 le vaccin heptavalent (PCV7) introduit initialement en 2003. Le PCV13 inclut, en plus des sérotypes du PCV7, six sérotypes qui avaient émergés (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A).

Les indications du PCV13 ont été élargies aux enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 à 5 ans non vaccinés antérieurement, à raison de deux doses à deux mois d'intervalle, puis d'une dose de Pneumovax® deux mois plus tard.

Chez les enfants âgés de 5 ans et plus, les adolescents et adultes immunodéprimés, ceux atteints de syndrome néphrotique, les porteurs d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire, ou les candidats à cette implantation, non vaccinés antérieurement, une dose de PCV13 puis 8 semaines plus tard d'une dose de Pneumovax® sont indiquées [34].

Pour tous les sujets vaccinés depuis plus de 5 ans avec le Pneumovax® ou Pneumo23®, le schéma vaccinal est d'une dose de PCV13 suivie 8 semaines plus tard d'une dose de Pneumovax®.



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

La couverture vaccinale en 2016 était quasi-complète avec un taux de vaccination de plus de 92% chez les enfants de 24 mois [30].

Depuis 2018, la vaccination par le Prevenar13® est devenue obligatoire chez les nourrissons en France [34].

En 2019, dans la population de patients de plus de 64 ans, la couverture sérotypique du PCV13 est de 28% pour les bactériémies et de 17% pour les méningites [5].

L'âge, les intoxications alcoolo-tabagiques, les affections cardiaques, pulmonaires, rénales et hépatiques ne sont pas considérées comme facteurs de risque, en France. Plusieurs pays européens ont élargi l'indication à la vaccination par PCV13 suivie 8 semaines plus tard d'une dose de Pneumovax® chez ces patients, à l'instar de la Belgique [35].

## II. 5. 6. Sérotypes et distribution sérotypique chez l'adulte

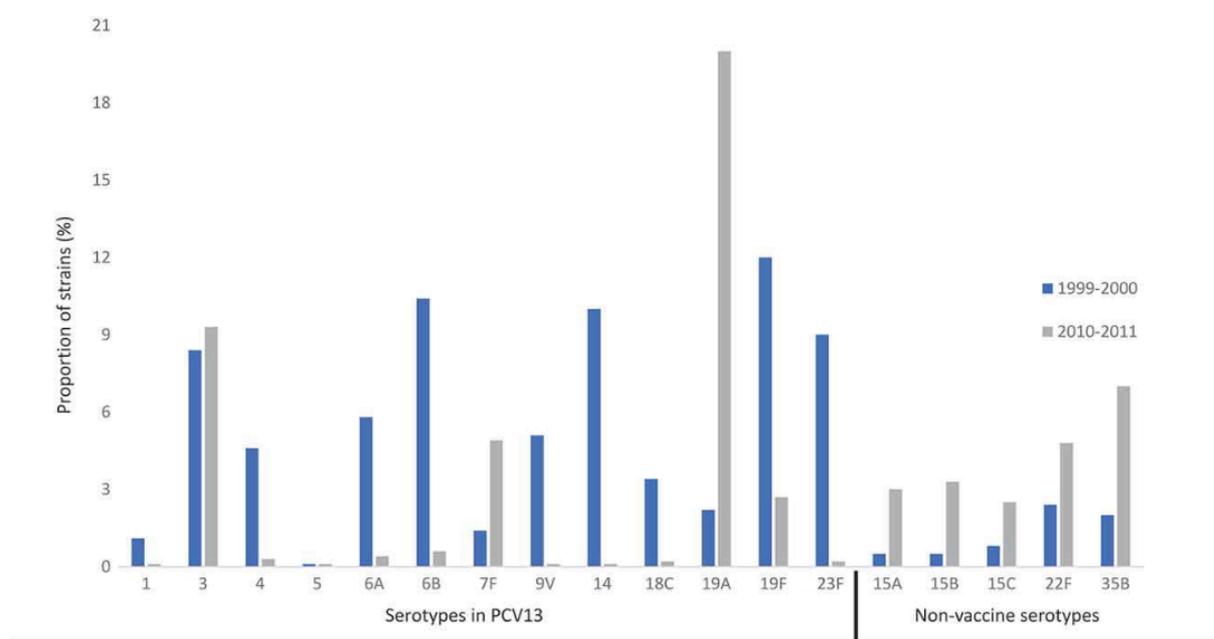
Les sérotypes vaccinaux inclus dans les vaccins conjugués ont progressivement reculé face à des sérotypes émergents non couverts par les vaccins. Seul le 19F (inclus dans le PCV7), représente 3,7% des souches de portage. Les six sérotypes additionnels du PCV13 sont quant à eux retrouvés à moins de 3%. Deux sérotypes non couverts par les vaccins dépassent les 10%, il s'agit du 11A et du 15B/C, suivis des sérotypes 23B, 21, 23A, 10A, 35B et 35F [27].

Les effets bénéfiques de la vaccination antipneumococcique par le vaccin conjugué 13-valent sont également visibles sur l'incidence des IIP quel que soit l'âge (Fig. 9). En effet, depuis 2001-2002, les IIP ont significativement diminué, notamment chez les enfants de

moins de 2 ans, pour atteindre 16,3 cas/100 000 en 2015 (contre 30,3 cas/100 000 en 2001-2002). En revanche, il faut attendre 2011 (introduction du PCV13) pour observer cette diminution dans les autres groupes d'âge [7].

Au cours des trois dernières décennies, la distribution des sérotypes impliqués dans les IIP n'a cessé d'évoluer du fait de la mise sur le marché de vaccins antipneumococciques (PCV7, PCV13 et PPV23) (Fig. 9 et 10). Une quasi-disparition des sérotypes couverts par les vaccins et une émergence d'une grande diversité de sérotypes sont observées dans les IIP. De façon globale et à tout âge confondu, deux sérotypes prédominent : le sérotype 3 couvert par le PCV13 et le sérotype 12F couvert par le PPV23.

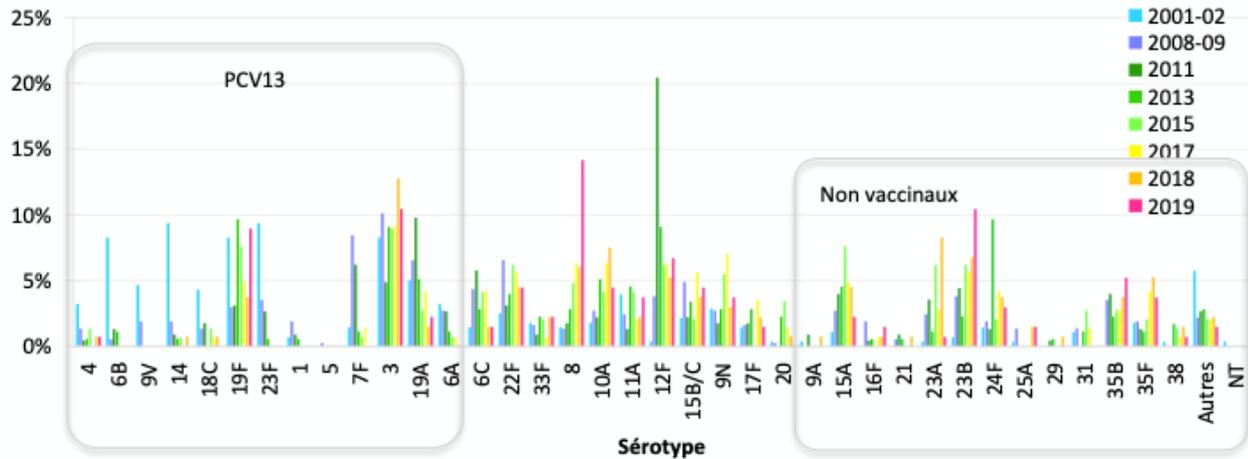
Chez l'adulte de plus de 16 ans, les sérotypes majoritaires dans les IIP sont le sérotype 8, suivi des sérotypes 3, et 24F.



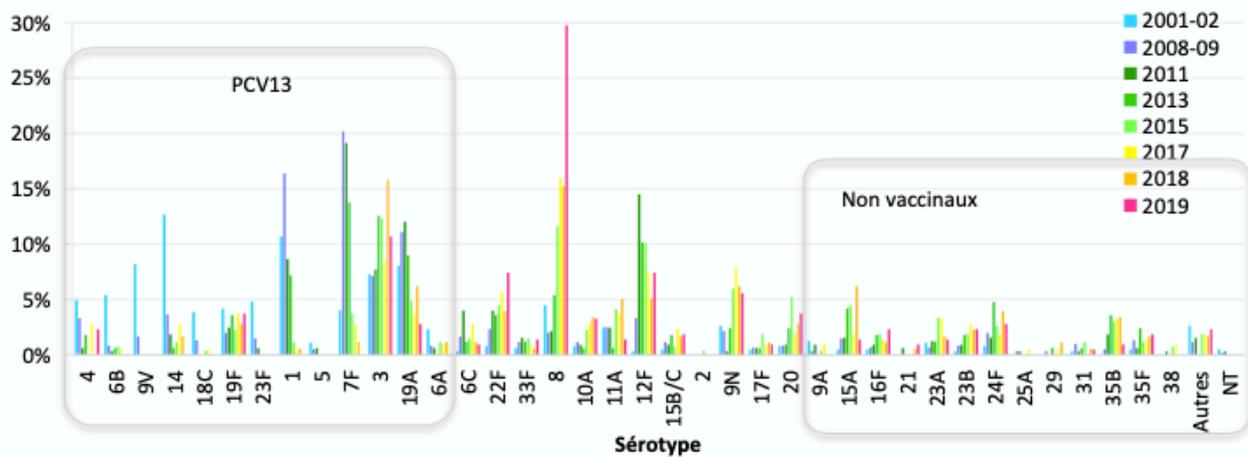
**Figure 10 :** Distribution des sérotypes avant et après introduction du PCV, tous âges confondus, aux Etats-Unis (Paeton L. Wantuch & Fikri Y. Avc)

Dans la tranche d'âge 16-64 ans, le sérotype 8 est majoritaire avec 30 % des cas en 2019, talonné par le sérotype 3 (11% des cas). En effet, le sérotype 8 a marqué une nette progression en 2019 par rapport à 2018 atteignant plus de 15% des IIP chez l'adulte et 10% quel que soit l'âge [5].

La fréquence respective de ces sérotypes varie selon l'âge et la pathologie : dans les bactériémies, les souches prédominantes sont les sérotypes 8 et 3 représentant à eux deux plus de 30% des cas, tandis que dans les méningites le sérotype 24F prédomine (12%) suivi des sérotypes 23B et 10A (10% des cas, chacun) [5] (Fig. 11 et 12).



**Figure 11** : Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=278), 2008-2009 (n=366), 2011 (n=225), 2013 (n=176), 2015 (n=145), 2017 (n=142), 2018 (n=133) et en 2019 (n=134)



**Figure 12** : Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2008-2009 (n=604), 2011 (n=324), 2013 (n=167), 2015 (n= 267); 2017 (n=213), 2018 (n=177) et en 2019 (n=215)

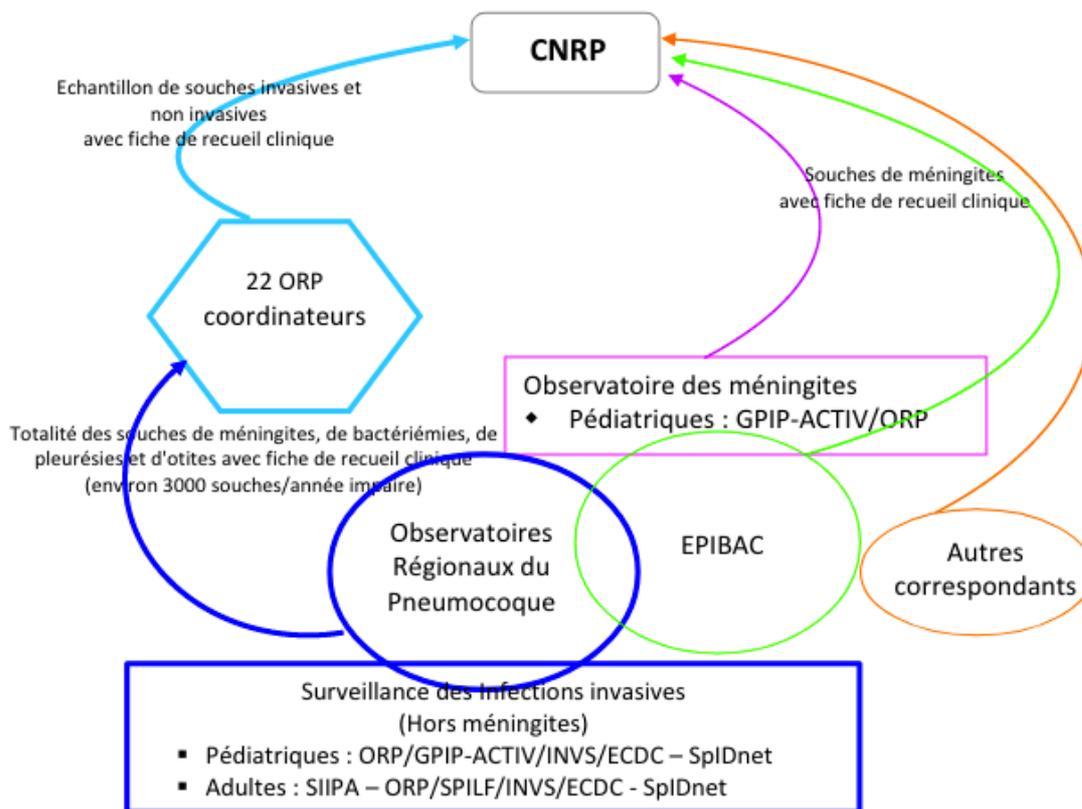
## II. 6. Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)

Enjeu majeur de santé publique, la surveillance épidémiologique du pneumocoque et ses différents sérotypes a nécessité dès 1995 la création d'un réseau, constitué, en 2019, de 22 ORP répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. Ils permettent d'étudier les caractéristiques des souches de *S. pneumoniae*, la résistance aux antibiotiques et l'évolution de la répartition des sérotypes sur le territoire, selon les tranches d'âges et la localisation des IIP [5]. À ce jour, les rapports annuels du CNRP n'inclut que les bactériémies et les méningites dans les IIP.

Tous les deux ans depuis 1995, un rapport sur l'évolution des sérogroupes et la résistance aux antibiotiques est publié par ce réseau. En 2019, il desservait 400 établissements de santé, 25% de Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et couvrait près de 70% des admissions en médecine [39].

En 2002, un partenariat entre les ORP et le Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP) a été conclu, apportant une aide méthodologique ainsi qu'une aide à la mise au point de nouvelles techniques permettant la publication de nouvelles études (Fig. 13).

L'ancêtre de Santé Publique France, l'Institut de Veille Sanitaire, a signé avec le CNRP et les ORP une charte de partenariat, fixant les objectifs et missions de chacun des partenaires, valorisant la surveillance des infections à pneumocoque dans le cadre de la politique de santé publique nationale et européenne [39].



**Figure 13** : Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France

### III - MATERIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte épidémiologique, rétrospective, descriptive, observationnelle et multicentrique des IOA à pneumocoque de l'adulte de plus de 18 ans dans 15 ORP, sur une période de 9 ans (Janvier 2010 à Décembre 2018).

L'échantillonnage reposait sur l'inclusion de tous les cas d'ASP recensés par les ORP des 15 centres participant à l'étude pendant la période de l'étude : Amiens, Angers, Besançon, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Dijon, Lille, Limoges, Henri-Mondor, Montpellier, Nancy, Nice, Rennes, Toulouse, et Tours.

Au total, 120 cas d'ASP de l'adulte ont été recensés pendant la période de l'étude.

Un cas était défini par une culture positive à *S. pneumoniae* d'un prélèvement du liquide synovial ou par la présence d'un liquide synovial purulent ou inflammatoire associé à des hémocultures positives à *S. pneumoniae*, une imagerie évocatrice d'une arthrite ou l'association de ces trois critères.

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

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Epi Info™ version 7.2.5 (*US Centers for Disease Control and Prevention*). Le test exact de Fisher a été utilisé pour l'analyse des variables catégorielles dans le cas des échantillons de petit effectif (< 5), le test de Mantel-Haenszel a été retenu pour l'analyse des variables pour les échantillons de grande taille. L'analyse de la variance a servi pour la comparaison des moyennes des variables continues.

Les Odd ratios ont été calculés en univarié puis inclus dans un modèle multivarié si le p était supérieur à 0,1 à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Les résultats étaient considérés comme significatifs pour une probabilité  $p < 0,05$ .

Cette étude a été menée en respectant les lois françaises en vigueur, hors loi Jardé, et conformément à la déclaration d'Helsinki, respectant les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains.

## IV - RÉSULTATS

### IV. 1. Résultats globaux

#### IV. 1. 1. Données démographiques

Pendant la période de l'étude (Janvier 2010 à Décembre 2018), 120 cas d'ASP ont été recensés. Les caractéristiques cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et pronostiques ont été examinées et récapitulées dans le Tableau 2.

Le sex ratio (H/F) était équilibré (1,07), avec 48,3% de femmes et 51,7% d'hommes.

L'âge moyen des patients était de 62,2 ans. Les femmes étaient plus âgées (64,3 ans) que les hommes (60,3 ans), mais il n'y a pas de différence significative ( $p = 0,17$ ). L'âge varie de 31 à 90 ans chez l'homme et de 18 à 93 ans chez la femme.

Les patients de plus de 65 ans représentaient 45% de la cohorte.

#### IV. 1. 2. Nombre de cas d'arthrite à pneumocoque chez l'adulte entre 2010 et 2018

Après un recul du nombre de cas d'ASP entre 2010 et 2016, une augmentation des cas a été observée à partir de 2017, dépassant le nombre de cas recensés de l'année 2010 (Fig. 14).

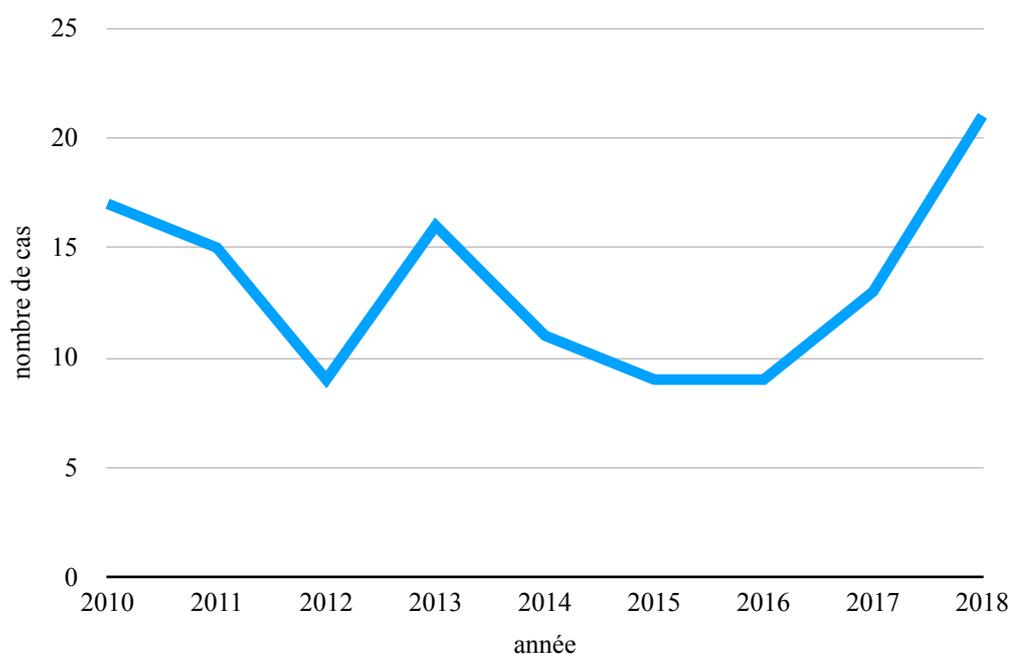


Figure 14 : Nombre de cas/an sur l'ensemble des 15 centres participants

| <b>Caractéristiques</b>                               | <b>Résultats<br/>n/total (%)</b> |
|---|----------------------------------|
| <b>Démographie</b>                                    |                                  |
| Femmes  | 58/120 (48,3)                    |
| Hommes  | 62/120 (51,7)                    |
| Âge moyen (ans) ± DS                                  | 62,2 ± 15,7                      |
| > 65 ans  | 54/120 (45)                      |
| <b>Clinique</b>                                       |                                  |
| Douleur   | 106/120 (88,3)                   |
| Fièvre  | 32/120 (26,7)                    |
| Oedème  | 55/120 (45,8)                    |
| Bactériémie   | 50/99 (50,5)                     |
| Infections associées                                  | 33/114 (29)                      |
| Atteinte articulaire multiple                         | 16/116 (13,8)                    |
| Délai diagnostique moyen (jours) [min, max]           | 4 [0 ; 62]                       |
| <b>Microbiologie</b>                                  |                                  |
| Examen direct   | 56/86 (65,1)                     |
| Culture bactérienne                                   | 110/113 (97,4)                   |
| PSDP  | 47/120 (39,2)                    |
| Sérotypes   |                                  |
| nonPP23nonPCV13                                       | 21/52 (40,4)                     |
| PPV23nonPCV13   | 18/52 (34,6)                     |
| PPV23-PCV13   | 13/52 (25)                       |
| <b>Facteurs de risque</b>                             |                                  |
| Hémopathies malignes                                  | 14/118 (11,7)                    |
| Diabète   | 14/118 (11,7)                    |
| IRC   | 4/118 (4,2)                      |
| Infections chroniques                                 | 6/118 (5)                        |
| VIH   | 3/120 (2,5)                      |
| <b>Traitement</b>                                     |                                  |
| Durée totale de l'antibiothérapie (jours) [min ; max] | 42 [14 ; 250]                    |
| Antibiothérapie IV (jours) [min ; max]                | 14 [0 ; 6]                       |
| Nombre de schémas d'antibiotique                      |                                  |
| - 2 schémas   | 53/108 (49,1)                    |
| - 3 schémas   | 24/108 (22,2)                    |
| - > 3 schémas   | 5/108 (4,6)                      |
| Chirurgie (%)   | 55/106 (62,3)                    |
| <b>Pronostic</b>                                      |                                  |
| Mortalité   | 6/120 (5)                        |
| Séquelles   | 14/106 (11,7)                    |

**Tableau 2 :** Caractéristiques cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et pronostiques des patients  
DS : déviation standard ; [min ; max] : intervalle valeur minimale - valeur maximale

### IV. 1. 3. Taux de vaccination

Le statut vaccinal a été renseigné pour 39 patients, parmi lesquels 5 ont été préalablement vaccinés avec un schéma complet. Trente-quatre patients n'ont pas été vaccinés. Le taux de vaccination contre le pneumocoque était donc de 12,8%.

## IV. 2. Données cliniques

### IV. 2. 1. Signes cliniques

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient la douleur (88,3%) et l'œdème (45,8%). La fièvre était présente dans 26,7% des cas.

Le délai diagnostique médian était de un jour, 4 jours en moyenne. Le délai diagnostique le plus long était de 62 jours.

### IV. 2. 2. Nature et nombre des articulations atteintes

L'atteinte mono-articulaire était majoritaire (86,2%). Une atteinte articulaire multiple a été retrouvée dans 13,8% des cas (Fig. 16).

Des atteintes natives ont été retrouvées dans 78% des cas. Dans 22% des cas, les ASP étaient survenues sur prothèse articulaire (Fig. 17).

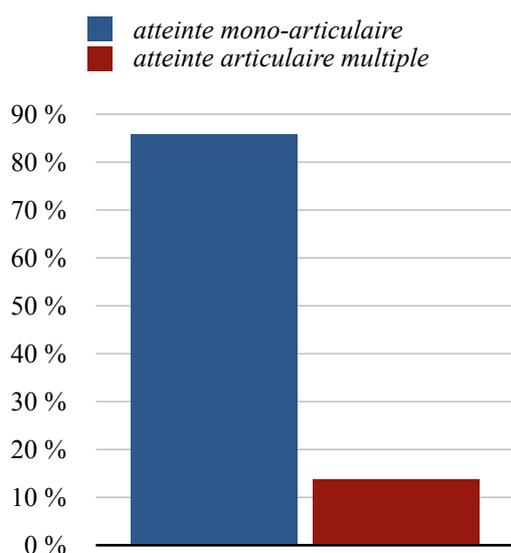


Figure 16 : Fréquence des atteintes articulaires multiples

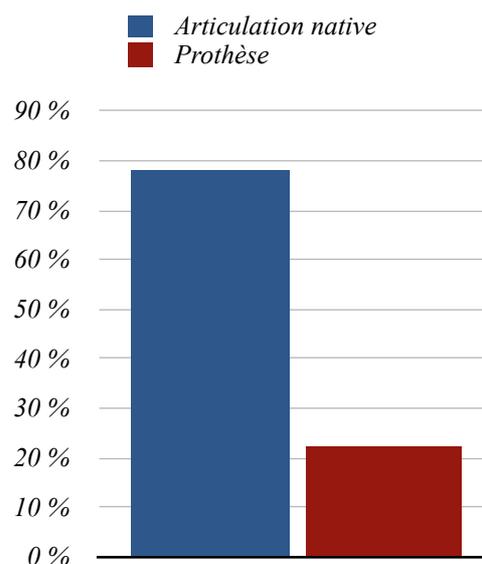
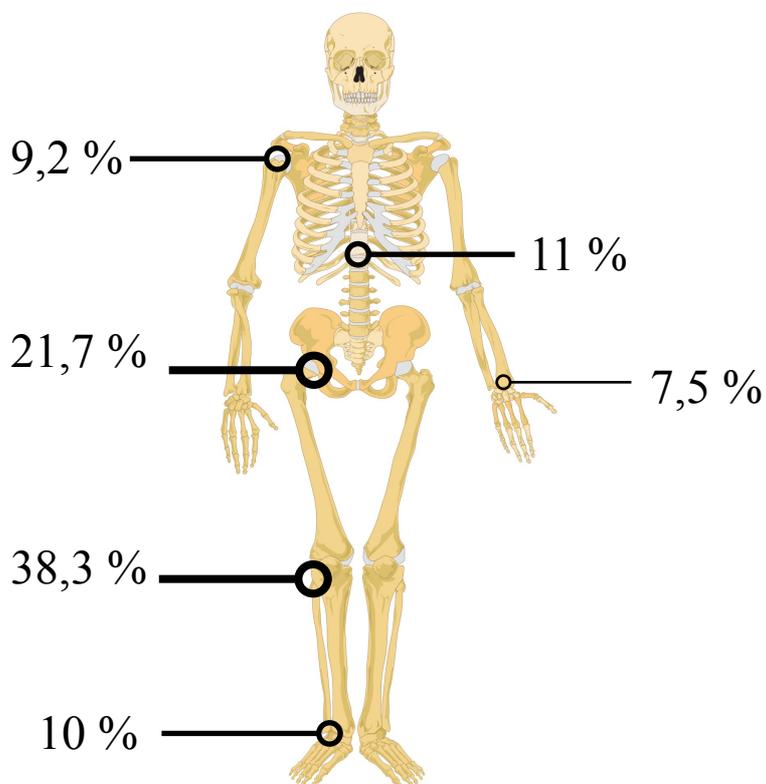


Figure 17 : Fréquence des arthrites selon la nature de l'articulation atteinte

Les articulations les plus touchées étaient le genou (38,3% des cas) et la hanche (21,7% des cas). Les articulations les moins touchées sont la cheville (10% des cas), l'épaule (9,2% des cas) et le poignet (7,5% des cas) (Fig. 18). Des spondylodiscites ont été retrouvées dans environ 11% des cas (Fig. 18).



**Figure 18 :** Localisations et fréquence des ASP

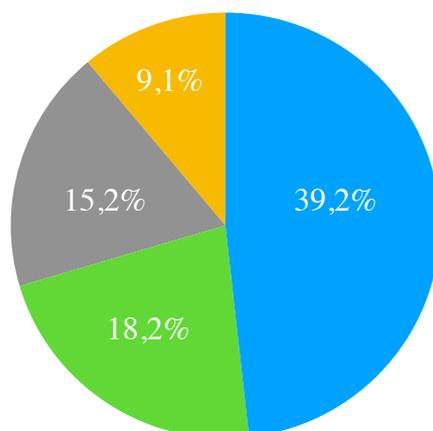
### IV. 2. 3. Infections associées

Des infections associées ont été retrouvées dans 29% des cas. Parmi ces infections, 13 pneumopathies (39,4%), 6 infections ORL (18,2%), 5 méningites (15,2%) et 3 endocardites (9,1%) ont été retrouvées (Fig. 19).

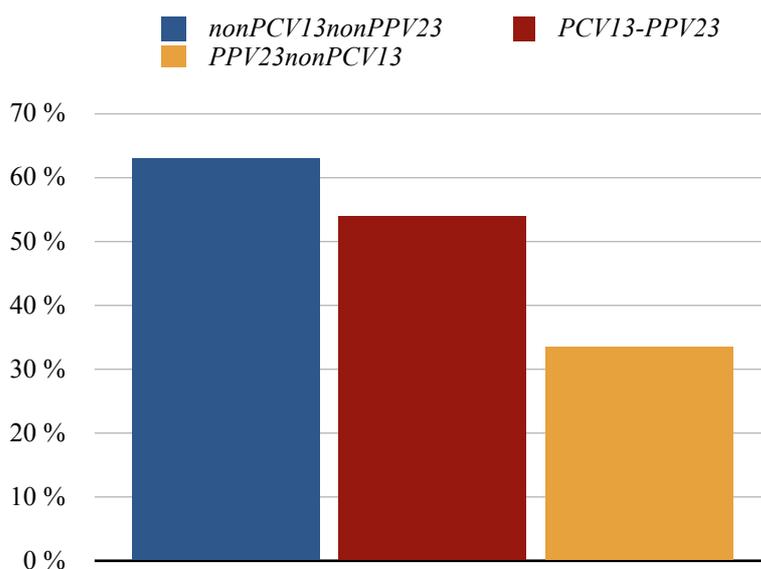
Les IOA à pneumocoque étaient dans la moitié des cas (50,5%) associées à une bactériémie.

Concernant la présence ou non d'une bactériémie, il n'y avait pas de différence significative entre les sérotypes couverts par les vaccins et ceux non couverts par les vaccins ( $p = 0,2$ ). Les sérotypes non couverts par les vaccins étaient associés à une bactériémie dans 63,2% des cas, alors que les sérotypes couverts par les deux vaccins (PCV13-PPV23 et PP23-nonPCV13) étaient associés à une bactériémie dans 53,9% et 33,3% des cas, respectivement (Fig. 20). L'atteinte articulaire multiple n'était pas conditionnée par la bactériémie.

● *Pneumopathies*      ● *Infections ORL*  
 ● *Méningites*        ● *Endocardites*



**Figure 19 :** Principales infections associées aux ASP chez l'adulte



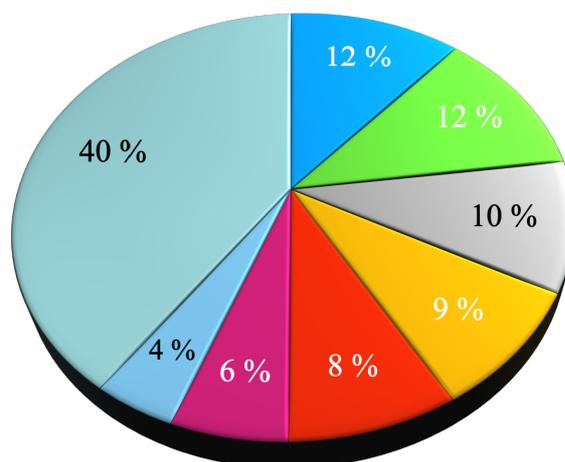
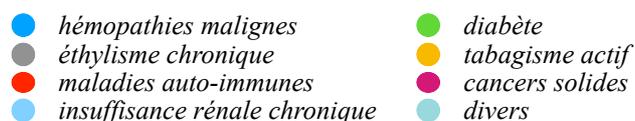
**Figure 20 :** Fréquence des bactériémies selon le groupe de sérotypes

### IV. 3. Facteurs de risque

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées étaient les hémopathies malignes (11,7%) prédominées par le myélome multiple dans 50% des cas, le diabète (11,7%), les maladies auto-immunes (8,3%), les cardiopathies (5,8%), les cancers solides (5,8%), et l'insuffisance rénale chronique (4,2%) avec des sujets dialysés.

Le taux de patients VIH était de 2,5%.

L'éthylisme chronique et le tabagisme étaient retrouvés dans 9,7% et 8,7% des cas, respectivement (Fig. 21).



**Figure 21** : Fréquence des comorbidités et facteurs de risque

#### IV. 4. Données biologiques

Les données du bilan inflammatoire n'étaient pas disponibles pour les 120 patients. La CRP (*C-reactive protein*), disponible pour 15 patients, était à 211 mg/l en moyenne. Les globules blancs, disponibles pour 27 patients, étaient en moyenne à 15331/mm<sup>3</sup>. Cela témoigne d'un état inflammatoire majeur.

La recherche des antigènes urinaires à pneumocoque n'a été réalisée que dans 19 cas. Dans environ la moitié des cas (47,4%) l'antigénurie était positive.

L'aspect du liquide synovial prélevé était purulent dans 68,7% des cas et inflammatoire dans 23,9% des cas.

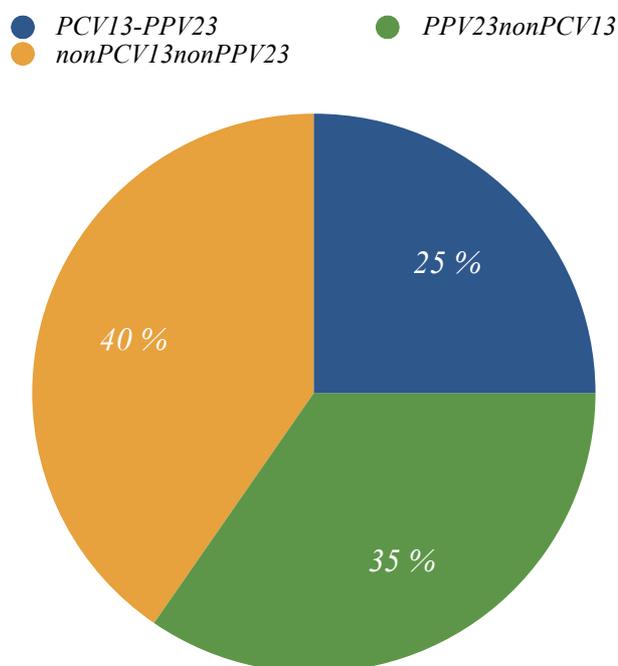
La bactérie a été mise en évidence à l'examen microscopique par la coloration de Gram dans 65,1% des cas.

La culture de 97,4% des prélèvements a permis d'isoler la bactérie.

Le taux de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) dans cette cohorte était de 39,2% dont 25% de souches de sensibilité intermédiaire à l'amoxicilline (CMI = 2 mg/L) et 3,7% de souches de sensibilité intermédiaire aux C3G. Aucune souche n'était résistante à l'amoxicilline, la pénicilline ou aux C3G.

Le taux de PSDP était plus élevé chez les sujets de plus de 65 ans (48,2% des cas) bien que statistiquement non significatif ( $p = 0,06$ ).

Parmi les 120 cas d'IOA à pneumocoque de l'étude, seules 52 souches ont été sérotypées (Fig. 22).



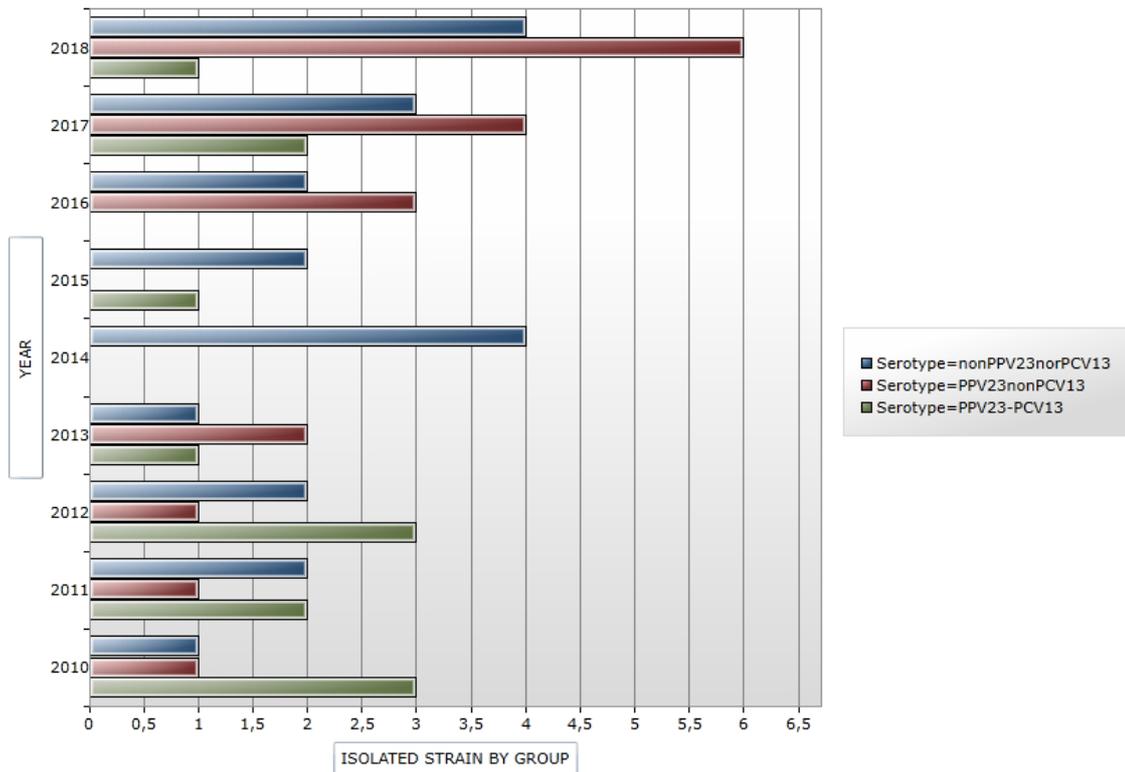
**Figure 22** : Répartitions des sérotypes incriminés dans les IOA à pneumocoque

Une modification de la répartition des sérotypes a été observée entre 2010 et 2018. En effet, un recul des sérotypes couverts par le vaccin conjugué et le vaccin polysaccharidique (PPV23-PCV13) a été observé à partir de 2013, parallèlement à une augmentation des cas d'ASP de sérotypes non couverts par les deux types de vaccins (nonPCV13-nonPPV23) (Fig. 23).

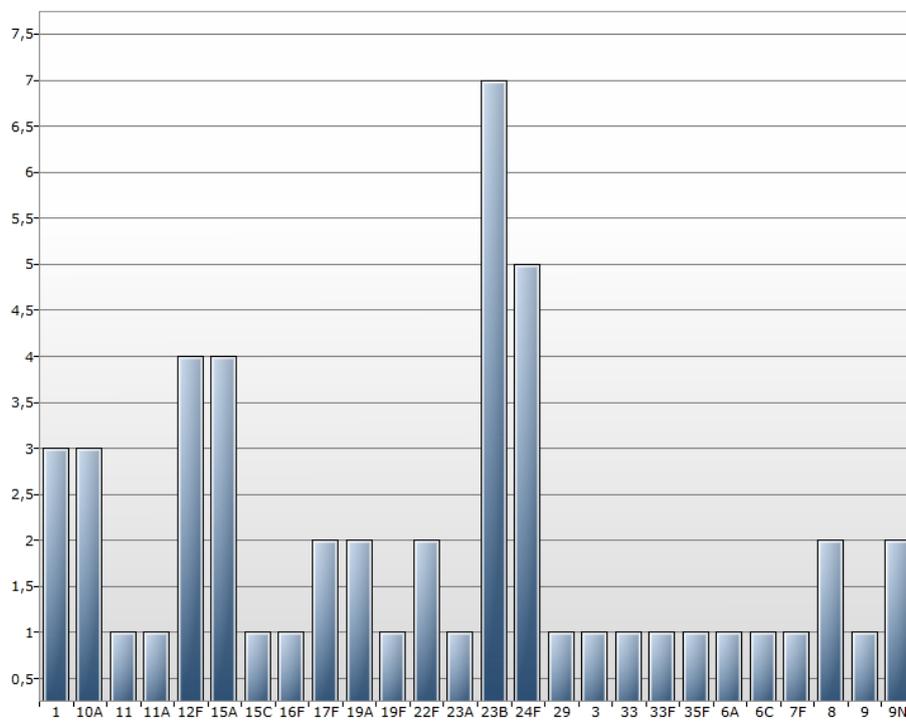
Les sérotypes les plus fréquemment retrouvés étaient des sérotypes non couverts par les deux types de vaccins (nonPCV13-nonPPV23). Le sérotype le plus fréquemment isolé dans cette cohorte était le 23B (13,7%). Les autres sérotypes relativement fréquents retrouvés étaient le 24F (9,8%), le 15A (7,8%) et le 12F (7,8%) (Fig. 24).

Les souches de PSDP étaient retrouvées dans 57% des sérotypes non couverts par les deux vaccins et dans 46,2% des sérotypes couverts par les deux vaccins. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Le vaccin PPV23 couvrait 34,6% des cas, tandis que 25% des cas étaient couverts par les deux vaccins disponibles (PCV13-PPV23).



**Figure 23** : Evolution des sérotypes par groupe (vaccinaux/non-vaccinaux) (2010-2018)



**Figure 24** : Sérotypes de pneumocoque isolés dans les ASP pendant la période 2010-2018

## **IV. 5. Données thérapeutiques**

La majorité des cas d'ASP (49%) avait bénéficié de 2 schémas d'antibiothérapie (comprenant un relai per os), 24% n'avaient bénéficié que d'un seul schéma, alors que 4,6% avaient reçu plus de 3 schémas thérapeutiques.

La durée médiane de l'antibiothérapie était de 42 jours, en moyenne de 51 jours avec une durée maximale de 250 jours. La plus courte durée de traitement était de 14 jours.

La durée médiane du traitement antibiotique par voie systémique était de 14 jours. La durée maximale a été de 61 jours.

L'amoxicilline a été l'antibiotique de choix, information retrouvée dans 38,3% des cas (46/120), suivie des C3G (27,5%). Les fluoroquinolones ont été utilisées dans 13,3% des cas. Le recours aux aminosides dans le premier schéma d'antibiothérapie était de 19% (22/120). L'amoxicilline et les fluoroquinolones par voie orale étaient les antibiotiques les plus utilisés, retrouvés dans 38,3% et 30% des cas, respectivement.

### **IV. 5. 1. Chirurgie**

Un recours à des procédures chirurgicales a été retrouvé dans 62,3% des cas.

Ces procédures ont consisté dans 40,8% des cas à réaliser un drainage ou un lavage de l'articulation atteinte. Dans 10% des cas d'arthrites sur prothèse, un retrait du matériel ou un changement de prothèse a été nécessaire. Ce changement de prothèse a été réalisé en deux temps. Quant à la résection chirurgicale, celle-ci avait lieu dans 7,5% des cas. Un cas d'amputation (0,8%) a été observé.

## **IV. 6. Données pronostiques**

Le taux de mortalité global était de 5% (6/120).

Tous les décès ont été observés chez les sujets âgés (> 65 ans). Aucun décès n'est survenu chez les sujets jeunes.

Le taux de mortalité variait en fonction du sexe. Le taux de mortalité était de 8,1% chez l'homme vs. 1,7% chez la femme ( $p = 0,09$ ).

Le taux de mortalité était comparable entre les patients présentant une arthrite sur prothèse (3,9%) et les patients présentant une arthrite sur articulation native (4,4%) ( $p = 0,9$ ). Le taux de mortalité était comparable quelle que soit l'atteinte ou quel que soit le nombre des articulations atteintes.

En analyse univariée, le taux de mortalité chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (ou chez les patient bénéficiant d'une dialyse) était de 40% avec un OR à 18,5 (IC95% [2,4 ; 143,5] ;  $p = 0,0002$ ). La mortalité était de 28,6% chez les patients avec une cardiopathie, OR à 10,9 (IC95% [1,6 ; 74,3] ;  $p = 0,03$ ). L'ostéoporose avait un OR de mortalité de 22,6 mais ce résultat n'était statistiquement pas significatif (IC95% [1,2 ; 416,1] ;  $p = 0,09$ ).

L'analyse multivariée des comorbidités et facteurs de risque selon un modèle de régression logistique incluant l'âge des patients, a conduit à retenir deux facteurs de risque statistiquement significatifs : l'insuffisance rénale chronique (OR 18,5 ;  $p = 0,03$ ) et l'âge supérieur à 65 ans ( $p = 0,05$ ).

Le taux de mortalité était de 10% dans le groupe des patients avec une bactériémie et 2% dans le groupe sans bactériémie. Cette tendance n'était statistiquement pas confirmée ( $p = 0,09$ ).

En comparant deux groupes de patients, ceux qui ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale et ceux ayant reçu une antibiothérapie, le taux de mortalité était plus important (12,5%) dans le groupe des patients n'ayant pas été opérés ( $p = 0,02$ ). Les patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale en plus d'une antibiothérapie avait un taux de mortalité de 1,5%.

Le taux de mortalité variait en fonction du nombre d'échec de schémas thérapeutiques. En effet, le taux de mortalité n'était que de 1,9% chez les patients ayant bénéficié de 2 schémas d'antibiotique au total (antibiothérapie per os comprise), alors qu'il était de 20% lorsque plus de 3 schémas d'antibiotique ont été instaurés.

## **IV. 6. 1. Séquelles**

Le taux de séquelles dans cette cohorte était de 11,7%.

Les séquelles étaient définies par des troubles de la marche, la persistance d'une douleur chronique et la marche avec aide technique.

Globalement le taux de séquelles était comparable quel que soit le sexe.

L'analyse univarié montrait que les séquelles étaient sensiblement plus fréquentes chez les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical (18,2%) que ceux ayant bénéficié d'une antibiothérapie uniquement (5%) ( $p = 0,05$ ).

Parmi les patients ayant eu des séquelles, 69,2% avaient une bactériémie.

## **IV. 7. Analyse en sous-groupes : IOA sur articulation native vs. IOA sur prothèse**

Les caractéristiques cliniques, microbiologiques, thérapeutiques et pronostiques des deux groupes ont été analysées (Tableau 3).

Les IOA sur prothèse étaient plus fréquentes chez la femme (69,2%) que les IOA sur articulation native (43,4%). Les IOA sur prothèse observées sont survenues à un âge plus tardif (72,4 ans) que les IOA sur articulation native (58,8 ans). En effet, 69,2% des patients ayant présenté des ASP sur prothèse avaient plus de 65 ans vs. 37% des ASP sur articulation native ( $p = 0,003$ ).

Cliniquement, les arthrites sur prothèse étaient diagnostiquées plus rapidement (2 jours en moyenne) que les arthrites sur articulation native (4,6 jours en moyenne). Le délai le plus long était de 62 jours pour le diagnostic d'une spondylodiscite, alors que le délai le plus long pour une infection sur prothèse était de 6 jours. Les signes cliniques étaient comparables, la douleur étant le signe clinique le plus fréquent. L'atteinte articulaire multiple a été retrouvée exclusivement dans les ASP sur articulation native (18%) ( $p = 0,02$ ).

Quant aux facteurs de risque et comorbidités, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, bien que les infections chroniques et le diabète fussent deux fois plus fréquents dans le groupe des patients avec prothèse.

La comparaison des caractéristiques microbiologiques a montré que les souches de PSDP étaient plus fréquentes dans les arthrites sur prothèse que dans les arthrites sur articulation native (53,9% vs. 33,7%,  $p = 0,06$ ). La répartition des sérotypes était globalement identique quel que soit le groupe.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge a débuté par une antibiothérapie intraveineuse (IV) d'une durée équivalente (14 jours) dans les deux groupes. En revanche, les arthrites sur prothèse étaient traitées plus longtemps que les arthrites sur articulation native (75,9 jours vs. 43,8 jours,  $p = 0,00012$ ). Dans les arthrites sur prothèse, le traitement le plus long était de 250 jours.

Une majorité de cas d'arthrite sur prothèse (69,2%) a reçu deux schémas d'antibiotique, 7,7% ont bénéficié d'un 3<sup>ème</sup> schéma d'antibiotique alors que 27,2% des cas d'arthrite sur articulation native ont bénéficié d'un 3<sup>ème</sup> schéma d'antibiotique. Aucun cas d'arthrite sur prothèse n'a reçu plus de 3 schémas d'antibiotique mais 6,2% de cas d'arthrite sur articulation

native en ont bénéficié. Les patients qui avait bénéficié de plus de 3 schémas d'antibiotique (5/81) ont reçu dans 80% des cas une fluoroquinolone, dans 60% des cas de l'amoxicilline et de la rifampicine. L'antibiotique le plus utilisé en première intention dans le cadre des ASP sur prothèse était les C3G (50% des cas) alors que dans les IOA sur articulation native l'amoxicilline était la molécule de choix (42,4%). Le recours aux aminosides (gentamicine) était plus fréquent dans les IOA sur articulation native (19/92) que dans les IOA sur prothèse (2/26), bien que cette différence ne fût pas significative ( $p = 0,13$ ). Les deux molécules les plus utilisées par voie orale étaient l'amoxicilline et la levofloxacin, quelle que soit la nature de l'articulation.

Une chirurgie a été effectuée dans 91,7% des cas d'arthrite sur prothèse vs. 55% pour les arthrites sur articulation native ( $p = 0,001$ ).

Le taux de mortalité était comparable entre les deux groupes. Cependant, le taux de séquelles était plus élevé dans les arthrites sur prothèse (26,9%), environ 4 fois plus que dans les arthrites sur articulation native ( $p = 0,007$ ).

|   | ASP sur articulation native n/total (%) | ASP sur prothèse n/total (%) | valeur p ajustée |
|---|---|------------------------------|------------------|
| <b>Démographie</b>                                    |   |                              |                  |
| Femmes (%)  | 40/92 (43,5)                            | 18/26 (69,2)                 | <b>0,02*</b>     |
| Hommes (%)  | 52/92 (56,6)                            | 8/26 (30,8)                  | <b>0,02*</b>     |
| Âge moyen (ans), [Q1;Q3]                              | 58,8 [49 ; 72]                          | 72,4 [64 ; 82]               | <b>0,00005*</b>  |
| > 65 ans (%)  | 34/92 (37)                              | 18/26 (69,2)                 | <b>0,003*</b>    |
| <b>Clinique</b>                                       |   |                              |                  |
| Douleur (%)   | 80/92 (87)                              | 25/26 (96,2)                 | 0,19             |
| Fièvre (%)  | 25/92 (27,2)                            | 7/26 (26,9)                  | 0,9              |
| Oedème (%)  | 43/92 (46,7)                            | 12/26 (46,2)                 | 0,9              |
| Bactériémie (%)                                       | 41/78 (52,6)                            | 7/19 (36,8)                  | 0,22             |
| Atteinte articulaire multiple (%)                     | 16/73 (18)                              | 0/26 (0)                     | <b>0,02*</b>     |
| Infections associées (%)                              | 27/87 (31)                              | 6/26 (23,1)                  | 0,4              |
| Délai diagnostique (jours) [min ; max]                | 4,6 [0 ; 62]                            | 2 [0 ; 6]                    | 0,19             |
| <b>Microbiologie</b>                                  |   |                              |                  |
| PSDP (%)  | 31/92 (33,7)                            | 14/26 (53,9)                 | 0,06             |
| Sérotypes   |   |                              |                  |
| nonPP23nonPCV13 (%)                                   | 15/39 (38,5)                            | 5/12 (41,7)                  |                  |
| PPV23nonPCV13 (%)                                     | 13/39 (33,3)                            | 5/12 (41,7)                  | 0,69             |
| PPV23-PCV13 (%)                                       | 11/39 (28,2)                            | 2/12 (16,7)                  |                  |
| <b>Facteurs de risque</b>                             |   |                              |                  |
| Hémopathies malignes (%)                              | 9/92 (10,3)                             | 5/26 (16)                    | 0,4              |
| Diabète (%)   | 10/92 (10,3)                            | 4/26 (16)                    | 0,4              |
| IRC (%)   | 4/92 (4,6)                              | 0/26 (0)                     | 0,27             |
| Infections chroniques (%)                             | 4/92 (4,6)                              | 2/26 (8)                     |                  |
| <b>Traitement</b>                                     |   |                              |                  |
| Durée totale de l'antibiothérapie (jours) [min ; max] | 43,8 [14 ; 122]                         | 75,9 [17 ; 250]              | <b>0,00012*</b>  |
| Antibiothérapie IV (jours) [min ; max]                | 13,5 [0 ; 61]                           | 14 [2 ; 42]                  |                  |
| Nombre de schémas d'antibiotique                      |   |                              |                  |
| - 2 schémas (%)                                       | 35/81 (43,2)                            | 18/26 (69,2)                 |                  |
| - 3 schémas (%)                                       | 22/81 (27,2)                            | 2/26 (7,7)                   | <b>0,037*</b>    |
| - > 3 schémas (%)                                     | 5/81 (6,2)                              | 0/26 (0)                     |                  |
| Chirurgie (%)   | 44/80 (55)                              | 22/24 (91,7)                 | <b>0,001*</b>    |
| <b>Pronostic</b>                                      |   |                              |                  |
| Mortalité (%)   | 4/92 (4,4)                              | 1/26 (3,9)                   | 0,9              |
| Séquelles (%)   | 7/92 (7,6)                              | 7/26 (26,9)                  | <b>0,007*</b>    |

**Tableau 3** : Caractéristiques cliniques, microbiologiques, thérapeutiques, et pronostiques des IOA sur articulation native vs. IOA sur prothèse

\* : résultat significatif ; [Q1 ; Q3] : espace inter-quartile ; [min ; max] : intervalle valeur minimale-maximale

## V - DISCUSSION

Il s'agit de la première étude multicentrique nationale des ASP de l'adulte, en France.

L'ASP est une entité rare chez l'adulte [1, 2]. Une dizaine d'études ont été publiées dans la littérature entre 1974 et 2022. Toutes ces études se sont intéressées à la description clinique, à la prise en charge thérapeutique et au pronostic des patients.

Certaines études ont montré une prédominance féminine [2, 13, 40], tandis que d'autres ont montré une prédominance masculine [31, 41]. Dans notre étude, une légère prédominance masculine a été observée. L'âge moyen était de 62,2 ans, comparable à certaines données de la littérature [13, 30, 31, 41], alors que d'autres auteurs ont décrit une population plus âgée [2, 13]. La moitié de la population de notre étude était âgée de plus de 65 ans, à l'instar des données de la littérature [2, 40]. L'âge moyen des patients atteint d'ASP sur prothèse était plus élevé (72,4 ans). Ce résultat s'explique essentiellement par la prévalence plus élevée de prothèses de hanche et de genou dans la population âgée (> 50 ans) par rapport à la population générale [10].

L'atteinte articulaire la plus fréquente était, conformément à la littérature, le genou (38% des cas) [2, 12, 13, 30, 31, 40, 41]. L'atteinte articulaire multiple était présente dans 13,8% des cas, exclusivement des articulations natives. La fréquence des ASP sur prothèse était bien plus importante que les données de la littérature (0-13%) [13, 30, 40, 41]. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'augmentation continue du recours à la chirurgie de prothèse du genou et de la hanche en France. Cependant, certains auteurs expliquent la fréquence basse des ASP sur prothèse par l'absence de données concernant les prothèses [31, 40]. La fréquence des IOA sur prothèse plus élevée chez la femme (69,2%) que chez l'homme peut s'expliquer par la prévalence des prothèses de genou et de hanche plus élevée chez la femme que chez l'homme [10], notamment du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie chez la femme dans les pays occidentaux [9, 11].

L'association à une bactériémie n'était pas aussi fréquente que les données de la littérature (57-100%) [2, 31]. En effet, une bactériémie était présente dans 50,2% des cas d'ASP dans cette étude. La bactériémie semblait plus fréquente en cas d'IOA sur articulative (52,6%) qu'en cas d'IOA sur prothèse (36,8%). Dans les IOA sur prothèse, la bactériémie est inconstante [42].

Des co-infections ont été retrouvées dans 29% des cas, soit moins fréquemment que dans des études de la littérature (37,5-66,6%) [2, 13, 40, 41]. Comme déjà décrit, les

pneumopathies sont les co-infections les plus fréquentes (35-57,8%) [2, 13, 18, 40] . Un diagnostic d'IOA à pneumocoque doit donc être évoqué en cas de pneumopathie chez un sujet âgé présentant des douleurs articulaires.

Une étude portant sur une cohorte rétrospective de 13 cas d'ASP au centre hospitalier de Boston, associée à une revue de la littérature anglaise incluant 177 cas publiés depuis 1975 [30], a montré que 85% des adultes avaient des facteurs de risque. Les principaux facteurs de risque étaient la polyarthrite rhumatoïde (22%), l'éthylisme (20%), l'arthrose (14%), les prothèses articulaires (14%), la coronaropathie (10%), les corticoïdes (9%), le myélome et la gammopathie monoclonale (8%). Dans notre étude, les hémopathies malignes étaient une des comorbidités les plus fréquentes (11,7%) et la moitié des cas étaient des myélomes et des gammopathies monoclonales. Ces deux entités sont à l'origine d'une susceptibilité aux bactéries capsulées [2, 15]. Compte tenu de l'âge moyen des patients atteints d'ASP, le diagnostic de myélome doit également être évoqué pour tout patient âgé sans facteur de risque évident d'ASP. Les autres comorbidités retrouvées étaient : le diabète (11,7%), l'éthylisme chronique (9,7%) et le tabagisme actif (8,7%). Le VIH, décrit comme facteur de risque d'ASP, étant donné la fréquence des bactériémies à pneumocoque, a été retrouvé dans 2,5% des cas, un taux comparable à celui observé dans d'autres cohortes (0-7%) [30, 31]

Le délai diagnostique médian était d'un jour. Ce délai était observé dans d'autres études [13, 40]. Le délai le plus long était de 62 jours. Il s'agissait d'un cas de spondylodiscite précédée d'un épisode d'infection ORL. Le diagnostic d'arthrite sur articulation native peut, parfois, être retardé lorsque l'ASP est associée à une infection concomitante d'un autre site anatomique, comme le poumon [13]. Les symptômes (douleur, fièvre, oedème) peuvent précéder de plusieurs mois le diagnostic d'ASP sur prothèse [12].

Le taux de PSDP était de 39,2%. Il s'agissait exclusivement de souches de sensibilité intermédiaire à la pénicilline, l'amoxicilline et aux C3G. En comparaison aux données de la littérature [2, 13, 30, 43], aucune souche n'était résistante à la pénicilline ou à l'amoxicilline. Le taux de PSDP des souches isolées dans les IOA sur prothèse était plus élevé (53,9%). Certains sérotypes sont plus impliqués dans les PSDP : en 2019, le sérotype 24F représentait 21% des sérotypes invasifs de sensibilité diminuée, alors qu'il ne représentait que 6% de l'ensemble des sérotypes responsables d'IIP [5].

Il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement antibiotique. Cependant, les données de notre étude sont comparables avec celles de la littérature, où la durée médiane du traitement antibiotique était d'environ 6 semaines [2, 13, 30]. La durée de traitement était plus

longue dans certaines études, probablement due au taux plus élevé de patients admis en réanimation bénéficiant ainsi d'un traitement plus long (67,2 jours) [40]. La durée moyenne du traitement antibiotique était plus longue dans les IOA sur prothèse que dans les IOA sur articulation native (75,9 jours vs. 43,8 jours). La durée de l'antibiothérapie dans les IOA sur prothèse est toujours controversée, de l'ordre de 3 mois environ [42]. La formation du biofilm au niveau de la prothèse [20], à l'origine des échecs thérapeutiques, justifie un traitement prolongé. Dans notre étude, les patients ayant bénéficié de plus de 3 schémas d'antibiotique avaient un taux de mortalité plus élevé (20%) que celui des patients ayant bénéficié de 2 schémas d'antibiotique (1,9%). Le choix d'une antibiothérapie adaptée améliore le pronostic vital des patients [3, 17].

Des auteurs ont observé une prédominance des sérotypes couverts par le PPV23 [13, 31, 40, 41], avant et après l'introduction du vaccin conjugué. Selon une étude récente de 2021 [40], les sérotypes les plus répandus étaient le 12F (23%), suivi par le 22F (10,3%) et le 3 (10,3%) [40]. Pendant la période 2013-2018, 70% des sérotypes isolés étaient couverts par le PPV23 et environ 30% des sérotypes n'étaient couverts par aucun des vaccins [40]. Les auteurs de cette étude ont insisté sur l'évolution de la prévalence des sérotypes incriminés dans les ASP depuis l'introduction du vaccin PCV7 en 2006 et du PCV13 en 2010, notamment sur l'émergence des sérotypes non couverts par les vaccins. Dans notre série, les sérotypes les plus fréquents (23B, 24F, 15A) n'étaient couverts par aucun des deux vaccins disponibles, 34,6% étaient couverts par le PPV23 seul, et 25% de souches couvertes par le PCV13 et le PPV23, mais le sérotypage des souches n'a été réalisé que dans la moitié des cas.

Le taux de mortalité chez les adultes observé dans une revue de la littérature était de 19% [30] contre 5% seulement dans notre étude. La présence d'une bactériémie était associée à la mortalité [30], résultat non retrouvé dans notre étude. D'autres auteurs ont observé un taux de mortalité de 35% [43]. Dans notre étude, aucun décès n'a été rapporté chez les patients de moins de 65 ans. La mortalité était associée à l'âge (> 65 ans) et à l'insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale chronique, notamment au stade terminal, est une comorbidité associée à l'immunodépression, induite par la malnutrition, l'exacerbation du stress oxydatif, le déficit en vitamine D et en érythropoïétine (EPO) et l'accumulation des toxines urémiques [44]. En effet, l'accumulation des toxines urémiques stimule les molécules pro-inflammatoires, altère la réponse immunitaire cellulaire T et B, et in fine augmente le risque d'infections [44]. Bien que cette IIP soit de bon pronostic dans la majorité des cas [2, 13, 30, 31, 40], le taux de séquelles peut varier entre 11 et 40% [13, 40, 43]. Dans notre étude,

le taux de séquelles était de 11,7%. Ce taux avait tendance à être plus élevé chez les patients ayant subi un traitement chirurgical (18,2%). Cette tendance s'est confirmée de façon nette lorsque l'infection est survenue sur prothèse (26,9%). La prise en charge chirurgicale, plus fréquentes dans les IOA sur prothèse que dans les IOA sur articulation native, était le seul facteur de risque de séquelles retrouvé.

À ce jour, il n'existe aucune cohorte de l'épidémiologie des ASP, en France. Dans la région Picardie, une étude publiée en 2019 [2] a montré que 40% des cas d'ASP étaient dus à des sérotypes non-vaccinaux. Deux sérotypes, le 23B et 24F, étaient prédominants. Les auteurs de cette étude ont noté que 82% des patients dont le statut vaccinal était connu n'avaient reçu aucune vaccination antipneumococcique, et parmi ces patients, 55,5% auraient dû l'être au vu de leur comorbidités et facteurs de risque [2]. Dans notre étude, 75% des souches isolées étaient des sérotypes non couverts par un schéma vaccinal complet. Par conséquent, nous estimons que ces IOA étaient évitables.

Plusieurs études ont montré que la vaccination antipneumococcique est largement sous-utilisée dans la population adulte, en France, entre 4 et 41% chez les patients  $\geq 65$  ans [45]. La vaccination systématique n'est pas recommandée chez les patients  $\geq 65$  ans, contrairement à la Belgique ou aux Etats-Unis d'Amérique [35, 36]. Cette faible couverture vaccinale pourrait s'expliquer par l'absence d'un seuil d'âge pouvant faciliter l'identification des patients éligibles à la vaccination.

Cette étude présente des limites compte tenu de l'analyse rétrospective des données, induisant une perte d'informations. D'une part, le recueil du statut vaccinal n'était pas entièrement connu, bien qu'un taux bas de vaccination soit possible. D'une autre part, plus de 50% des souches de pneumocoque isolées dans les ASP n'ont pas été sérotypées.

## VI - CONCLUSION

Cette étude a permis de décrire les caractéristiques cliniques, microbiologiques et la prise en charge des patients ayant développé une ASP et d'objectiver l'émergence de sérotypes de pneumocoque non couverts par les deux vaccins disponibles en France. Cette évolution pourrait permettre à l'avenir d'obtenir une meilleure connaissance des sérotypes en circulation sur notre territoire et d'ajuster selon les besoins, la politique de santé publique en terme de vaccination des sujets à risque. Afin de lutter contre l'émergence de souches résistantes et non couvertes par les vaccins, le bon usage des antibiotiques doit être encouragé. L'adaptation des futures formules vaccinales dépend des études épidémiologiques réalisées par les ORP. L'âge (> 65 ans) n'étant toujours pas considéré par les autorités sanitaires en France comme un facteur de risque d'IIP, l'augmentation de la fréquence des IOA à pneumocoque notamment sur prothèse devrait mener à une réflexion approfondie au sujet de l'élargissement des indications de la vaccination antipneumococcique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rueda AM, Serpa JA, Matloobi M, Mushtaq M, Musher DM. The Spectrum of Invasive Pneumococcal Disease at an Adult Tertiary Care Hospital in the Early 21st Century. *Medicine*. sept 2010;89(5):331–6.
2. Deroncourt A, El Samad Y, Schmidt J, Emond JP, Gouraud C, Brocard A, et al. Case Studies and Literature Review of Pneumococcal Septic Arthritis in Adults. *Emerg Infect Dis* [en ligne]. 2019 Oct [consulté le 29 septembre 2021] 25(10). Disponible sur : [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/10/18-1695\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/10/18-1695_article.htm)
3. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *The Lancet*. 2010 Mar;375(9717):846–55.
4. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *Journal of Hospital Infection*. 2012 Sep;82(1):40–8.
5. Batah J, Varon E. CNRP - Rapport d'activité 2020. **2020** p. 84.
6. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 May;20:45–51.
7. Ouldali N, Varon E, Levy C, Angoulvant F, Georges S, Ploy MC, et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Jan;21(1):137–47.
8. Liang L. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2017. :18.
9. Ziza JM, Zeller V, Desplaces N, Mamoudy P. Infections sur prothèses articulaires: conditions du diagnostic et traitement. *Revue du Rhumatisme*. 2006 Apr;73(4):337–44.
10. Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States: *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2015 Sep;97(17):1386–97.
11. Kurtz SM, Lau E, Ong K, Zhao K, Kelly M, Bozic KJ. Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Oct;467(10):2606-12. Epub 2009 Apr 10.
12. Baraboutis I, Skoutelis A. *Streptococcus pneumoniae* septic arthritis in adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004 Dec;10(12):1037–9.

13. Belkhir L, Rodriguez-Villalobos H, Vandercam B, Marot JC, Cornu O, Lambert M, et al. Pneumococcal septic arthritis in adults: clinical analysis and review. *Acta Clinica Belgica*. 2014 Feb;69(1):40–6.
14. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet*. 1998;351:197–202.
15. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmström P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec;16(1):367.
16. Jameson J L, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, and Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw Hill / Medical, **2018**. p. 1062-1071.
17. Hassan AS, Rao A, Manadan AM, Block JA. Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and Management. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2017 Dec;23(8):435–42.
18. Ross JJ. Septic Arthritis of Native Joints. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2017 Jun;31(2):203–18.
19. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology*. 2006 Aug 1;45(8):1039–41.
20. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*. 1999 May 21;284(5418):1318–22.
21. Domenech M, García E, Moscoso M. Biofilm formation in *Streptococcus pneumoniae*: Pneumococcal biofilms. *Microbial Biotechnology*. 2012 Jul;5(4):455–65.
22. McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manring MM, Calhoun JH, Shirliff M, et al. Biofilms in periprosthetic orthopedic infections. *Future Microbiology*. 2014 Aug;9(8):987–1007.
23. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A Brief History of the Pneumococcus in Biomedical Research: A Panoply of Scientific Discovery. *Clinical Infectious Diseases*. 1993;17(5):913–24.
24. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):871–99.
25. Quin LR, Moore QC, McDaniel LS. Pneumolysin, PspA, and PspC Contribute to Pneumococcal Evasion of Early Innate Immune Responses during Bacteremia in Mice. *Infect Immun*. 2007 Apr;75(4):2067–70.

26. Picard C. Immunité innée — Déficiences immunitaires et infections à pneumocoques. *Réanimation*. 2011 Jan;20(S2):464–5.
27. Chardon H. L'antibiogramme du pneumocoque. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2008 Dec;2008(407):45–59.
28. Santé publique France [en ligne] - Bulletin de santé publique – Edition nationale – Novembre **2020** / p.5 [consulté le 20 novembre 2021]. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-2019>.
29. Kaandorp CJE, Schaardenburg DV, Krijnen P, Habbema JDF, Van De Laar MAFJ. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. *Arthritis & Rheumatism*. 1995 Dec;38(12):1819–25.
30. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal Septic Arthritis: Review of 190 Cases. *CLIN INFECT DIS*. 2003 Feb;36(3):319–27.
31. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, Eurich DT. Rates of, and risk factors for, septic arthritis in patients with invasive pneumococcal disease: prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec;17(1):680.
32. Morais V, Dee V, Suárez N. Purification of Capsular Polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: Traditional and New Methods. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018 Oct 12;6:145.
33. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A Randomized Study Comparing Combined Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccination Schedules in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Mar 15;52(6):736–42.
34. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021, Juillet **2021**, Santé Publique France
35. FPS Public Health [en ligne], Vaccination antipneumococcique. Avis n° 9562 - **2020**, CDC [consulté le 20 novembre 2021]. Disponible sur [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealththemefile/css\\_9562\\_fiche\\_vaccination\\_antipneumococcique\\_vweb.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealththemefile/css_9562_fiche_vaccination_antipneumococcique_vweb.pdf)
36. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013 Aug;31(35):3577–84.
37. Renschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec;16(1):711.

38. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstein B. Biology of Immune Responses to Vaccines in Elderly Persons. *CLIN INFECT DIS*. 2008 Apr;46(7):1078–84.
39. Observatoires Régionaux du Pneumocoque [en ligne], L'organisation des ORP [consulté le 5 Janvier 2022]. Disponible sur <http://www.orp-france.fr/les-orp/observatoires-regionaux-du-pneumocoque>
40. Hyams C, Amin-Chowdhury Z, Fry NK, North P, Finn A, Judge A, et al. *Streptococcus Pneumoniae* septic arthritis in adults in Bristol and Bath, United Kingdom, 2006–2018: a 13-year retrospective observational cohort study. *Emerging Microbes & Infections*. 2021 Jan 1;10(1):1369–77.1.1.
41. James PA, Thomas MG. *Streptococcus pneumoniae* Septic Arthritis in Adults. *Scand J Infect Dis*. :4.1.
42. Roerdink RL, Huijbregts HJTA, van Lieshout AWT, Dietvorst M, van der Zwaard BC. The difference between native septic arthritis and prosthetic joint infections: A review of literature. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019 May;27(2):230949901986046.
43. Ispahani P, Weston VC, Turner DPJ, Donald FE. Septic Arthritis Due to *Streptococcus pneumoniae* in Nottingham, United Kingdom, 1985-1998. *Clinical Infectious Diseases*. 1999 Dec 1;29(6):1450–4.
44. Imig JD, Ryan MJ. Immune and Inflammatory Role in Renal Disease. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [en ligne]. 1st ed. Wiley; 2013 [consulté le 9 août 2022]. p. 957–76. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c120028>
45. Goulenok T. Vaccination anti-pneumococcique chez l'adulte: comment améliorer la couverture vaccinale? *Journal des Anti-infectieux*. 2014 Jun;16(2):89–98.

# RESUMÉ

## Les arthrites à pneumocoque de l'adulte en France : étude descriptive dans 15 Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)

**Introduction :** L'arthrite septique à pneumocoque (ASP) est rare chez l'adulte (0,6 à 4% des arthrites septiques). L'objectif de ce travail de thèse est de décrire les cas d'ASP chez l'adulte, en France.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive pendant une période de 9 ans (Janvier 2010-Décembre 2018) dans 15 ORP. Les caractéristiques démographiques des patients, les signes cliniques, les facteurs de risque ainsi que les caractéristiques bactériologiques des souches de pneumocoque ont été analysées.

**Résultats :** Cent vingt cas d'ASP ont été recensés. L'âge moyen des patients était de 62,2 ans. Les hémopathies malignes étaient fréquentes (11,7%) dont 50% de myélome multiple. L'atteinte mono-articulaire était la plus fréquente (86,2%). Près de 25% des infections étaient survenues sur prothèse. L'articulation la plus touchée était le genou (38,3%). Un autre site anatomique infecté a été retrouvé dans 29% des cas, majoritairement, le poumon. Une bactériémie était associée dans 50% des cas. Environ 40% des souches étaient de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines et 40% des souches étaient de sérotypes non couverts par les vaccins. L'amoxicilline a été la molécule la plus utilisée en thérapeutique. La durée totale médiane de l'antibiothérapie était de 42 jours. Un taux de mortalité de 5% a été retrouvé, exclusivement, chez le sujet > 65 ans. En analyse multivariée, l'insuffisance rénale chronique et l'âge (> 65 ans) étaient les deux principaux facteurs de risque associés à la mortalité.

**Discussion :** Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. Cependant, la fréquence des ASP sur prothèse et celle des sérotypes non couverts étaient plus élevées dans cette étude. Les sérotypes 23B, 24F et 15A étaient les plus fréquents.

**Conclusion :** Les indications du vaccin conjugué antipneumococcique, en France, nécessitent un élargissement à des populations à risque (personnes âgées et porteurs de prothèse articulaire).

**Mot-clés :** *S. pneumoniae, infections à pneumocoques, arthrite, prothèses et implants, vaccins antipneumococciques*

# ABSTRACT

## Pneumococcal arthritis in adults in France : a descriptive study among 15 Regional Pneumococcal Networks (RPN)

**Introduction :** Pneumococcal septic arthritis (PSA) is rare in adults (0.6-4% of septic arthritis). The aim of this thesis work was to describe PSA cases in adults, in France.

**Materials and methods :** We conducted a descriptive observational study for a period of 9 years (January 2010 - December 2018) among 15 RPN. Demographical and clinical characteristics of these patients, risk factors and bacteriological characteristics of pneumococcal strains were studied.

**Results :** One hundred and twenty cases of pneumococcal arthritis have been recorded. Patients had a mean age of 62,2 years. Haematological malignancies were frequent (11,7%), 50% of which were multiple myeloma. Single joint infection was the most common (86.2%). About 25% of these infections occurred on prosthesis. The most affected joint was the knee (38.3%). Another infected anatomical site was found in 29% of cases, mainly the lungs. Bacteraemia was found in half of these cases. About 40% of strains had reduced susceptibility to penicillin and 40% of strains were not covered by any vaccine. Amoxicillin was the most commonly used antibiotic. The median overall duration of antibiotic therapy was 42 days. Mortality rate was 5%, exclusively in elderly. In multivariate analysis, chronic renal failure and age (> 65 years) were the two main risk factors associated with mortality.

**Discussion :** Our findings were similar to literature. However, prosthetic pneumococcal arthritis and uncovered serotypes were more common in this study. Serotypes 23B, 24F and 15A were the most frequent.

**Conclusion :** The indications of pneumococcal conjugate vaccination in France require an extension to at risk populations (the elderly and those with joint prosthesis).

**Keywords :** *S. pneumoniae, pneumococcal infections, arthritis, prosthesis and implants, pneumococcal vaccines*