

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »**

Année 2021

N° 103

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**Victoria CLAVIER**

Née le 26 janvier 1994 à Paris (75)

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/11/2021**

**Surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque chez l'adulte au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours et au Centre Hospitalier Régional d'Orléans**

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Philippe LANOTTE, PU-PH, Faculté de Pharmacie, CHRU de TOURS

Membres : Monsieur le Professeur Laurent MEREGHETTI, PU-PH, Faculté de Médecine, CHRU de TOURS  
Monsieur le Docteur Jérôme GUINARD, PH, CHR Orléans  
Madame le Docteur Claudia CARVALHO-SCHNEIDER, PH, CHRU Tours  
Madame le Docteur Camélia GUBAVU, PH, CHR Orléans

**ANNEE : 2021 - 2022**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

**ENSEIGNANTS**

**12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

**7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**



ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

*2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS*

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

*2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)*

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

*1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)*

HILALI	Soukaina	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

*1 PRAG*

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

*3 CHARGÉS DE RECHERCHE*

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 02/12/2021

L'étudiant

M Victoria CLAVIER

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

# *Remerciements*

## **A Monsieur le Professeur Philippe LANOTTE,**

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail de thèse et d'avoir accepté d'en présider le jury. Je vous remercie tout particulièrement pour la qualité de votre encadrement, pour votre investissement auprès des étudiants, pour votre disponibilité et pour votre bonne humeur. Vous resterez à mes yeux un exemple de professionnalisme et de gentillesse.

## **A Monsieur le Professeur Laurent MEREGHETTI,**

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et d'avoir rendu ce travail possible. Vous avez accepté de lire ce manuscrit et de faire partie du jury, je vous en suis très reconnaissante.

## **A Monsieur le Docteur Jérôme GUINARD,**

Je te remercie pour cette année passée dans le service de microbiologie du CHR d'Orléans, j'y ai beaucoup appris à tes côtés. La confiance que tu accordes aux internes, le temps que tu consacres à la paillasse et les différents projets sur lesquels tu nous offres la possibilité de nous investir font la réussite de ce stage.

## **A Madame le Docteur Claudia CARVALHO SCHNEIDER,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. L'étude SIIPA repose sur une collaboration entre microbiologiste et clinicien et ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans votre participation.

## **A Madame le Docteur Camélia GUBAVU,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. L'étude SIIPA repose sur une collaboration entre microbiologiste et clinicien et ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans votre participation.

Je souhaite également remercier tous les biologistes et techniciens des différents laboratoires de Tours, Blois et Orléans dans lesquels j'ai eu la chance de travailler. Vous avez chacun contribué d'une façon ou d'une autre à ma formation et je vous en suis reconnaissante.

Jérôme, Laura, Laurent, Clémence, je ne pourrais jamais assez vous remercier pour cette année tant sur le plan professionnel que personnel. Cela a été un réel plaisir de venir travailler tous les matins et vous y avez largement contribué.

Natacha, Victoria, Coralie et tous les internes que j'ai pu croiser en stage au cours des trois dernières années, nous avons appris ensemble, nous nous sommes soutenus, nous sommes

devenus grands mais surtout nous nous sommes bien marrés et je n'aurais pas pu rêver de meilleurs acolytes.

Pierre, Emeline, Elodie, cette aventure n'aurait pas été la même sans vous. Que ce soit en stage ou autour d'un verre le soir, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous.

Céline, Juliette, Amel, Diane, Nils, Capucine, Arthur, Baptiste, les années pharma à Paris resteront toujours des souvenirs incroyables pour moi.

Clément, Louis, Myriam, Anne, Julia, Néjib, Alice, Anaïs, Julie, Anthony, vous les copains de la Motte, ces dix dernières années ont forgé notre amitié et j'ai une chance incroyable de vous avoir dans ma vie. Vos rires, votre soutien, vos conseils et votre bonne humeur contribuent à mon bonheur. Je souris à chaque fois que je pense à vous.

Adeline, ma poulette, en 1999 nous avons décidé que nous serions meilleures copines et que cette décision était définitive. Du haut de nos 5 ans nous avons déjà envie de changer le monde et ça allait commencer par imposer de nouvelles règles de saut à l'élastique à toute la cour de récréation. Ton sens aigu du bien et du mal, ta volonté constante de faire de notre société un monde plus juste, ton esprit aventurier et ta compassion envers les autres forcent le respect et l'admiration.

Maman, Papa, Véro, John, avoir quatre parents c'est encore mieux que deux. Votre soutien constant dans tous les projets que j'entreprends, votre patience et l'amour que vous m'avez toujours donné ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je suis consciente de la chance que j'ai de vous avoir.

Elisabeth, mon p'tit crapaud, je suis fière d'être ta grande sœur. Tu vois le monde avec tes yeux d'enfant et j'espère que cela va encore durer longtemps. Il est commun de penser de ce sont les adultes qui apprennent la vie aux enfants mais en réalité c'est toi qui me donnes régulièrement des leçons. Tu es la preuve que la gentillesse, la tolérance, la curiosité, la légèreté et une bonne dose d'humour sont le secret d'une vie heureuse.

Ma toute petite Pitchounette, ton papa et moi attendons impatiemment fin février. Tu fais déjà notre bonheur. Je ne sais pas ce que la vie nous réserve mais je te promets qu'avec nous tu ne vas pas t'ennuyer (sauf peut-être devant les marathons Star Wars que ton papa va nous imposer...). Merci de nous avoir choisis comme parents.

Et enfin, merci à toi Ronan pour tout ce que tu es. Tu es l'amour de ma vie, tu m'as soutenue tout au long de ce travail de thèse et je n'ai pas assez de mots pour décrire toute l'admiration que j'ai pour toi. Tu me fais rire et sourire constamment, tu me rends plus forte, la vie est si simple à tes côtés. J'ai hâte de passer le reste de ma vie avec toi. Avec tout mon amour.

<b>Remerciements</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>14</b>
<b>I. Première partie : analyse bibliographique</b>	<b>18</b>
1. Généralités sur <i>Streptococcus pneumoniae</i>	18
1.1. Caractéristiques et identification en bactériologie standard de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	18
1.2. Capsule	20
2. Manifestations cliniques	22
2.1. Pneumopathies et infections de la sphère ORL	23
2.2. Infections invasives	24
2.3. Facteurs de risque des infections invasives à pneumocoque	26
3. Sensibilité aux antibiotiques	30
3.1. Profils de résistance	30
3.2. Traitements des infections à <i>S. pneumoniae</i>	32
4. Prévention des infections	32
4.1. Vaccins disponibles	32
4.2. Impact de la vaccination	35
5. Coût des infections invasives à pneumocoque	40
<b>II. Travail personnel : Analyse des données de l'étude portant sur la survenue des infections invasives à <i>S. pneumoniae</i> au CHRU de Tours et au CHR d'Orléans</b>	<b>41</b>
1. Contexte de l'étude SIIPA	41
2. Matériel et méthodes	43
2.1. Population étudiée	43
2.2. Données analysées	43
2.3. Analyse statistique	45

<b>3. Résultats</b>	<b>45</b>
3.1. Caractéristiques démographiques	46
3.2. Caractéristiques des souches	48
3.3. Analyse des facteurs de risque des Infections invasives à pneumocoque	50
3.4. Vaccination	55
3.5. Résistance aux antibiotiques	58
3.6. Comparaison des données recueillies avec les données nationales	60
<b>4. Discussion</b>	<b>61</b>
<b>5. Conclusion</b>	<b>67</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>69</b>
<b><i>Annexes</i></b>	<b>72</b>
<b>Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques de l'étude SIIPA</b>	<b>72</b>
<b>Annexe 2 : Fiche de renseignements bactériologiques de l'ORP</b>	<b>73</b>
<b>Annexe 3 : Fiche de définitions de l'étude SIIPA</b>	<b>74</b>



## *Liste des abréviations*

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ARN : Acide Riboxy Nucléique

CASFM – EUCAST : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie –  
European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

CDC : Center for Disease Control

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRP : Protéine C Réactive

CNRP : Centre National de Référence du Pneumocoque

EMA : European Medicin Agency

IIP : Infection Invasive à Pneumocoque

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight

ORL : Oto Rhino Laryngologie

ORP : Observatoire Régional du Pneumocoque

PCV 7 : vaccin pneumococcique conjugué 7-valent

PCV 13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

PLP : Protéine Liant les Pénicillines

PPSV 23 : vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline

SIIPA : Surveillance des Infections Invasives (hors méningites) à Pneumocoque de l'Adulte

# Liste des figures

Figure 1 : Evolution au cours du temps du nombre de cas d'infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> en France (données Epibac, Santé Publique France)	16
Figure 2 : Schéma des réseaux de surveillance des infections à <i>Streptococcus pneumoniae</i> en France	16
Figure 3 : <i>S. pneumoniae</i> en culture et à la coloration de Gram (microscope en immersion au grossissement x1000), laboratoire de microbiologie CHR Orléans	19
Figure 4 : Risque relatif de décès suite à une pneumopathie avec bactériémie selon le sérotype par rapport au sérotype 14 <sup>10</sup>	22
Figure 5 : Schéma du devenir de <i>S. pneumoniae</i> selon les situations <sup>11</sup>	23
Figure 6 : Répartition de quatre différents pathogènes majeurs responsables d'infections respiratoires basses en fonction de l'âge <sup>12</sup> . DALY : disability adjusted life year (une DALY représente la perte de l'équivalent d'une année de vie en pleine santé). Il s'agit d'une unité de mesure de l'OMS utilisée pour représenter l'impact global d'une maladie sur la santé et sur l'économie. La DALY permet de comparer des maladies qui donnent des morts prématurées sans occasionner d'invalidité et des maladies qui ne tuent pas mais entraînent un handicap ou une invalidité.	24
Figure 7 : Incidence des infections invasives (bactériémies et méningites) à pneumocoque par groupe d'âge en France métropolitaine en 2018 (données EPIBAC Santé Publique France).	25
Figure 8 : Incidence liée à l'âge des infections invasives à <i>S. pneumoniae</i> chez l'adulte de plus de 18 ans en bonne santé et chez l'adulte avec des comorbidités (pathologie cardiaque chronique, diabète, intoxication alcoolique, maladie pulmonaire chronique) <sup>16</sup>	28
Figure 9 : Prévalence des souches de Pneumocoque de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines en France entre 1984 et 2019 (données du CNRP) <sup>1</sup> Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001 ; <sup>2</sup> Introduction du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent (PCV7) ; <sup>3</sup> Remplacement du PCV 7 par le vaccin 13-valent (PCV 13).	31
Figure 10 : Répartition des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> en portage nasopharyngé chez les enfants en France en 2008-2009 et en 2012-2013 <sup>28</sup>	36
Figure 11 : Répartition des sérotypes impliqués dans les infections invasives à <i>S. pneumoniae</i> en France avant (2008-2009) et après (2012-2013) l'introduction du vaccin conjugué anti-pneumococcique 13-valent <sup>28</sup>	37
Figure 12 : Evolution des taux d'incidence des infections invasives à <i>S. pneumoniae</i> en France par groupe d'âge et en fonction du temps <sup>29</sup>	38

Figure 13 : Distribution des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2019-2020 (n=406), quel que soit leur statut vaccinal (Rapport d'activité 2020 du CNRP) <sup>3</sup>	39
Figure 14 : Evolution de la distribution des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> dans les infections invasives en France en fonction du temps et de l'introduction des vaccins conjugués <sup>29</sup>	40
Figure 15 : Carte des centres participant aux inclusions dans l'étude SIIPA	42
Figure 16 : Répartition hommes femmes des patients qui ont contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	46
Figure 17 : Répartition des âges parmi les patients qui ont contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	46
Figure 18 : Répartition des IMC des patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	47
Figure 19 : Répartition des durées de séjour en réanimation des patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	47
Figure 20 : Proportion de décès et de survie à un mois des patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	48
Figure 21 : Répartition globale des sérotypes	48
Figure 22 : Répartition des sérotypes de pneumocoque chez les patients décédés de leur IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	50
Figure 23 : Facteurs de risque impliqués chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	51
Figure 24 : Détail des traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, chimiothérapie, Cellcept, Prograf) chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	52
Figure 25 : Répartition des valeurs d'hémoglobine glyquée des patients diabétiques ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	52
Figure 26 : Répartition des différentes étiologies de tumeurs solides parmi les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	53
Figure 27 : Répartition des hémopathies malignes chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	54
Figure 28 : Facteurs de risque impliqués chez les patients décédés au cours d'une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020	55
Figure 29 : Proportion de patients vaccinés contre le pneumocoque dans la population de l'étude	56
Figure 30 : Evolution du pourcentage de résistance aux bêta-lactamines (I +R) chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2019 (interprétation des valeurs de CMI	

déterminées par le CNRP en fonction des catégorisations du CASFM pour les souches invasives de pneumocoque)	58
Figure 31 : Répartition des sérotypes de pneumocoque parmi les souches résistantes aux bêta-lactamines retrouvées chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2019 (interprétation des CMI déterminées par le CNRP en fonction des catégorisations du CASFM pour les souches invasives de pneumocoque)	59
Figure 32 : Evolution du pourcentage de résistance aux macrolides chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2019 (interprétation des valeurs de CMI déterminées par le CNRP en fonction des catégorisations du CASFM pour les souches invasives de pneumocoque)	60
Figure 33 : Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2019 (données du CNRP).	63

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Incidence des infections invasives bactériennes suivies par le réseau Epibac en 2018	15
Tableau 2 : Distribution des sérotypes de 501 souches de <i>S. pneumoniae</i> (150 souches issues d'infections invasives et 351 souches issues de portage rhinopharyngé) classés par pouvoir invasif sérotype dépendant <sup>8</sup> (données obtenues chez des enfants à Oxford entre 1995 et 2011). <sup>a</sup> Le vaccin conjugué 7-valent inclut les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19f et 23F. <sup>b</sup> Un OR > 1 indique un pouvoir invasif supérieur et un OR < 1 indique un pouvoir invasif inférieur. Les OR et les intervalles de confiance à 95% en gras sont statistiquement significatifs.	21
Tableau 3 : Incidence pour 100 000 habitants des infections invasives (méningites et bactériémies) à pneumocoque et de bactéries surveillées dans le réseau Epibac en France métropolitaine en 2018 (données Epibac, Santé Publique France).	26
Tableau 4 : Incidence des infections invasives à <i>S. pneumoniae</i> en fonction de facteurs de risque et de certaines comorbidités chez l'adulte de plus de 18 ans dans sept états des Etats-Unis (Californie, Connecticut, Maryland, Minnesota, New-York, Oregon et Tennessee) entre 1999 et 2000 <sup>16</sup>	27
Tableau 5 : Situations dans lesquelles les patients sont à risque intermédiaire ou élevé de faire une IIP selon le Haut Conseil de la Santé Publique en 2017.	29
Tableau 6 : Vaccins contre le pneumocoque classés par date d'AMM et par sérotypes contenus dans le vaccin	32
Tableau 7 : Schémas de vaccination contre le pneumocoque (calendrier recommandations vaccinales 2021)	35
Tableau 8 : Nombre de patients vaccinés en fonction de l'indication à la vaccination selon les recommandations en vigueur dans la population globale de l'étude	56
Tableau 9 : Nombre de patients vaccinés en fonction de l'indication à la vaccination selon les recommandations en vigueur dans la population suivie pour une hémopathie maligne	57
Tableau 10 : Nombre de patients vaccinés en fonction de l'indication à la vaccination selon les recommandations en vigueur dans la population suivie pour une tumeur solide	57
Tableau 11 : Nombre de patients vaccinés en fonction de l'indication à la vaccination selon les recommandations en vigueur parmi les patients décédés au cours de l'étude	57
Tableau 12 : Comparaison des données nationales de SIIPA avec les données recueillies au cours de la thèse	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

# Introduction

Les infections invasives sont définies comme des infections touchant des sites normalement stériles au premier rang desquels se trouvent les méningites et les bactériémies isolées. Le réseau Epibac de Santé publique France permet la surveillance des infections invasives bactériennes sur le territoire français. Il tire ses données d'un groupe de plus de 250 laboratoires privés et publics de bactériologie qui recense les infections invasives dues à certaines bactéries. La répartition de ces laboratoires sur le territoire métropolitain et d'outre-mer permet un recueil correspondant à près de 75% des admissions de court séjour. Les bactéries surveillées sont *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* et *Listeria monocytogenes*. En 2018, les infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes représentaient 6457 cas (méningites et bactériémies). Les bactériémies isolées s'élevaient à 5773 cas, ce qui correspond à une incidence de 8,9 pour 100 000 habitants<sup>1</sup>. *S. pneumoniae* occupe la première place pour les bactériémies isolées, suivi de *S. agalactiae* (3071 cas) et de *S. pyogenes* (2143 cas) (tableau 1).

**Tableau 1 : Incidence des infections invasives bactériennes suivies par le réseau Epibac en 2018**

		Nombre de cas	Incidence/100 000
<b><i>Haemophilus influenzae</i></b>	<i>Méningites</i>	104	0,2
	<i>Bactériémies isolées</i>	890	1,4
<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	<i>Méningites</i>	266	0,4
	<i>Bactériémies isolées</i>	236	0,4
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	<i>Méningites</i>	684	1,1
	<i>Bactériémies isolées</i>	5773	8,9
<b><i>Streptococcus pyogenes</i></b>	<i>Méningites</i>	12	0,0
	<i>Bactériémies isolées</i>	2143	3,3
<b><i>Streptococcus agalactiae</i></b>	<i>Méningites</i>	139	0,2
	<i>Bactériémies isolées</i>	3071	4,7
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	<i>Méningites</i>	74	0,1
	<i>Bactériémies isolées</i>	269	0,4

Source : Epibac, Santé publique France

Après une augmentation jusqu'en 2008 du nombre de cas d'infection à *S. pneumoniae*, le pneumocoque est en légère diminution (figure 1).

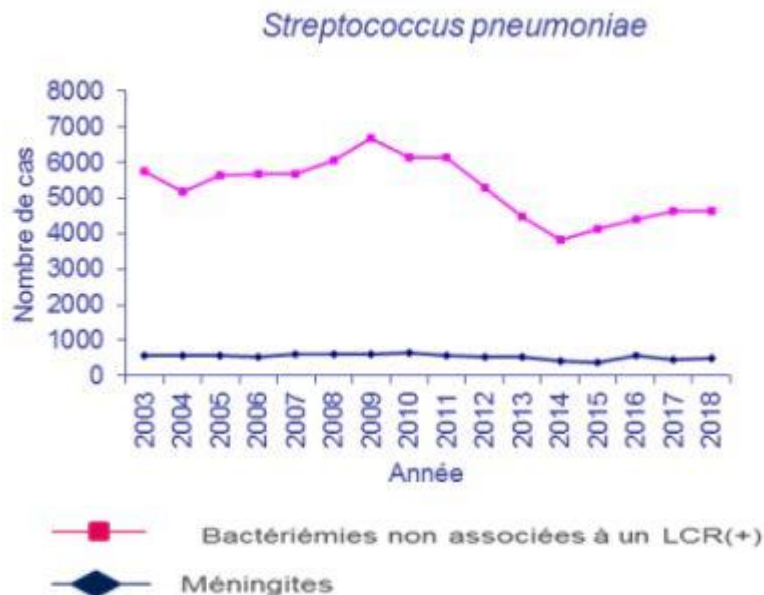


Figure 1 : Evolution au cours du temps du nombre de cas d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* en France (données Epibac, Santé Publique France)

Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) créés en 1995 et répartis sur l'ensemble du territoire participent également à la surveillance des infections à pneumocoque. Depuis 2007 et la création du dernier ORP (Ouest de l'Île de France), toutes les régions sont représentées et constituent un réseau de plus de 400 laboratoires publics et privés. Santé Publique France (SpF), les ORP et le Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP) travaillent ensemble pour la surveillance de la circulation des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* (figure 2).

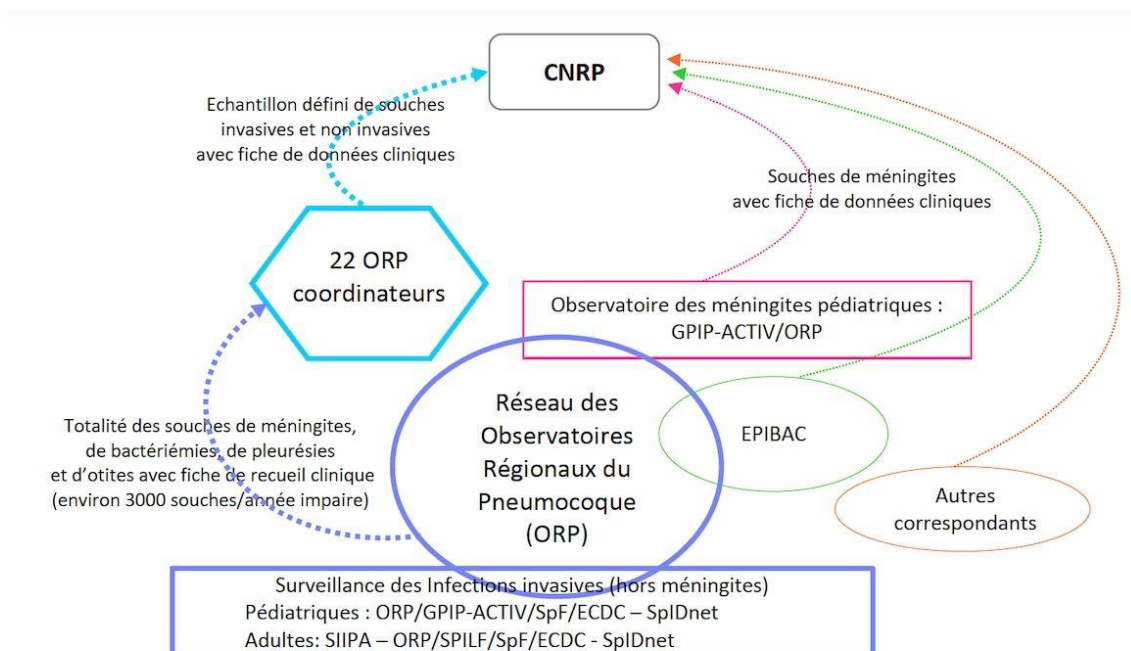


Figure 2 : Schéma des réseaux de surveillance des infections à *Streptococcus pneumoniae* en France



En 1983, un vaccin polysidique à 23 valences est créé. Il est utilisé chez les adultes à risque d'infection invasive à pneumocoque mais n'est pas utilisable chez les enfants de moins de deux ans. En décembre 2002 un vaccin conjugué à 7 valences est introduit sur le marché français. Il n'est d'abord recommandé que pour les enfants de moins de deux ans avec un haut risque d'infection invasive. Puis en 2006, la vaccination est étendue à tous les enfants de moins de deux ans. En 2010 un vaccin conjugué à 13 valences devient disponible et son utilisation est également recommandée chez tous les enfants de moins de deux ans. Les réseaux de surveillance ont pour but de surveiller la circulation des souches et de mesurer l'impact de la vaccination dans le but d'adapter la composition des vaccins à venir ainsi que les recommandations vaccinales.

Les infections invasives à *S. pneumoniae* (IIP) hors méningites ont un taux de mortalité de 22%<sup>2</sup>. Différentes publications attestent de l'existence de facteurs de risque associées à ces IIP. Une surveillance de ces infections a été mise en place en 2014 avec une étude nationale multicentrique qui a débuté en 2014 via six ORP (Alsace, Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Provence et Rhône-Alpes). L'étude SIIPA (Surveillance des Infections Invasives (hors méningites) à Pneumocoque de l'Adulte) a plusieurs objectifs :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des infections invasives à pneumocoque (hors méningite) chez l'adulte de plus de 18 ans
- Evaluer l'évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent en fonction de facteurs de risque (en distinguant ceux qui font l'objet de recommandations vaccinales) et des formes cliniques
- Evaluer la proportion de cas vaccinés<sup>3</sup>

Au cours de ce travail de thèse, les données recueillies dans l'étude SIIPA entre le 18 juin 2014 et le 26 octobre 2020 dans le CHRU de Tours et le CHR d'Orléans (deux centres hospitaliers dépendants de l'ORP Centre) ont été analysées. Elles ont été complétées à l'aide des dossiers médicaux informatisés des patients et des dossiers microbiologiques des systèmes informatiques de laboratoire. Les objectifs de ce travail étaient de :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des infections invasives à pneumocoque (hors méningite) chez l'adulte de plus de 18 ans parmi les populations prises en charge au CHRU de Tours et au CHR d'Orléans
- Comparer les données recueillies avec celles de l'étude nationale présentées par *Danis et al.*
- Identifier des facteurs de risque d'infection invasive et des facteurs de risque de décès
- Détailler les traitements immunosuppresseurs et préciser leur rôle en tant que facteur de risque
- Evaluer le taux de vaccination parmi la population étudiée ainsi que la proportion d'individus qui auraient dû l'être au vu des recommandations vaccinales en vigueur

## I. Première partie : analyse bibliographique

### 1. Généralités sur *Streptococcus pneumoniae*

#### 1.1. Caractéristiques et identification en bactériologie standard de *Streptococcus pneumoniae*

*S. pneumoniae* (également appelé pneumocoque) est une bactérie de la famille des *Streptococcaceae*. Il comporte une capsule polysaccharidique qui le protège de la phagocytose, ne sporule pas et est immobile. Il ne comporte pas d'antigène de la classification de Lancefield <sup>4</sup>. A la coloration de Gram, *S. pneumoniae* est un Cocci Gram positif. Il se dispose en diplocoques lancéolés ou en chaînettes. Il s'agit d'un germe exigeant. La culture se fait sur gélose au sang ou gélose enrichie en facteurs polyvitaminiques sous atmosphère aérobie ou anaérobie mais la pousse est favorisée par le CO<sub>2</sub>. En culture, les colonies sur gélose au sang sont alpha hémolytiques, punctiformes et parfois muqueuses (figure 3).

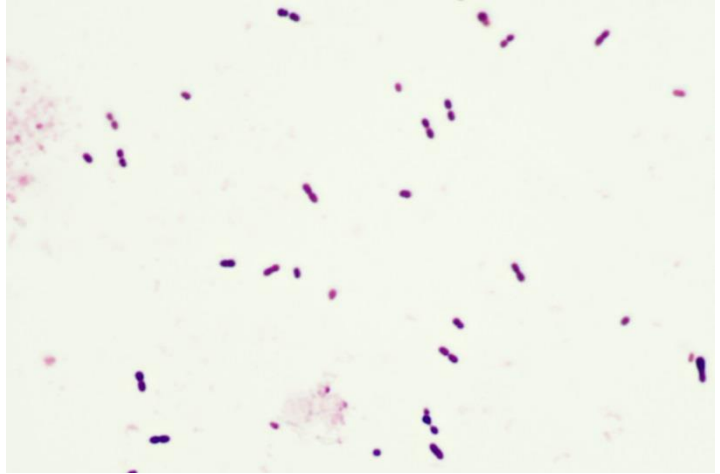
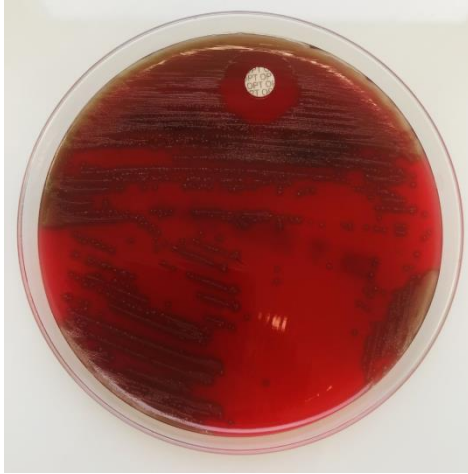


Figure 3 : *S. pneumoniae* en culture et à la coloration de Gram (microscope en immersion au grossissement x1000), laboratoire de microbiologie CHR Orléans

*S. pneumoniae* appartient au groupe *viridans* et au sous-groupe *mitis*. La spectrométrie de masse de type MALDI-TOF peut être utilisée pour l'identification des streptocoques du sous - groupe *mitis* mais elle ne permet pas toujours une distinction précise entre les différentes espèces <sup>5</sup>. Il est donc nécessaire d'avoir recours à un test phénotypique pour identifier avec certitude *S. pneumoniae*. La sensibilité à l'optochine peut être utilisée pour différencier *S. pneumoniae* des autres streptocoques du sous – groupe *mitis*.

De nombreux facteurs de virulence ont été décrits, comme la capsule, la pneumolysine, l'autolysine, la protéine A de surface, la protéine C de surface, l'adhésine de surface, les pili, la bactériocine, la neuraminidase, le biofilm, la protéase d'IgA ou l'acide lipotéichoïque<sup>6</sup>. La capsule se distingue comme étant l'un des plus importants.

## 1.2. Capsule

La majorité des souches de *S. pneumoniae* isolées en clinique sont capsulées. Celles qui ne le sont pas sont généralement non virulentes. La capsule est constituée d'une couche de polysaccharides. Elle constitue un facteur de virulence car elle diminue l'action des molécules du complément et protège la bactérie de la phagocytose et de la clairance par le mucus du tractus respiratoire<sup>6</sup>. La structure chimique du polysaccharide et ses propriétés immunologiques permettent de distinguer différents sérotypes. Il existe à ce jour 98 sérotypes de *S. pneumoniae*<sup>7</sup>. La détermination du sérotype se fait par agglutination sur lame avec des billes de latex sensibilisées avec des anticorps spécifiques du sérotype.

La répartition des différents sérotypes et leur implication en pathologie clinique est très hétérogène. Le pouvoir invasif dépend du sérotype capsulaire. Une quinzaine de sérotypes causent la majorité des infections invasives<sup>8,9</sup> (tableau 2). Un odd ratio supérieur à 1 correspond à un pouvoir invasif supérieur. On distingue les sérotypes de portage peu ou pas invasifs (3, 21, 15B, 15C, 11A, 17A), des sérotypes de portage fréquent avec pouvoir pathogène invasif (14, 18C, 9V, 19A), des sérotypes de portage rare avec pouvoir pathogène invasif (4, 1, 7F).

Tableau 2 : Distribution des sérotypes de 501 souches de *S. pneumoniae* (150 souches issues d'infections invasives et 351 souches issues de portage rhinopharyngé) classés par pouvoir invasif sérotype dépendant<sup>a</sup> (données obtenues chez des enfants à Oxford entre 1995 et 2011).

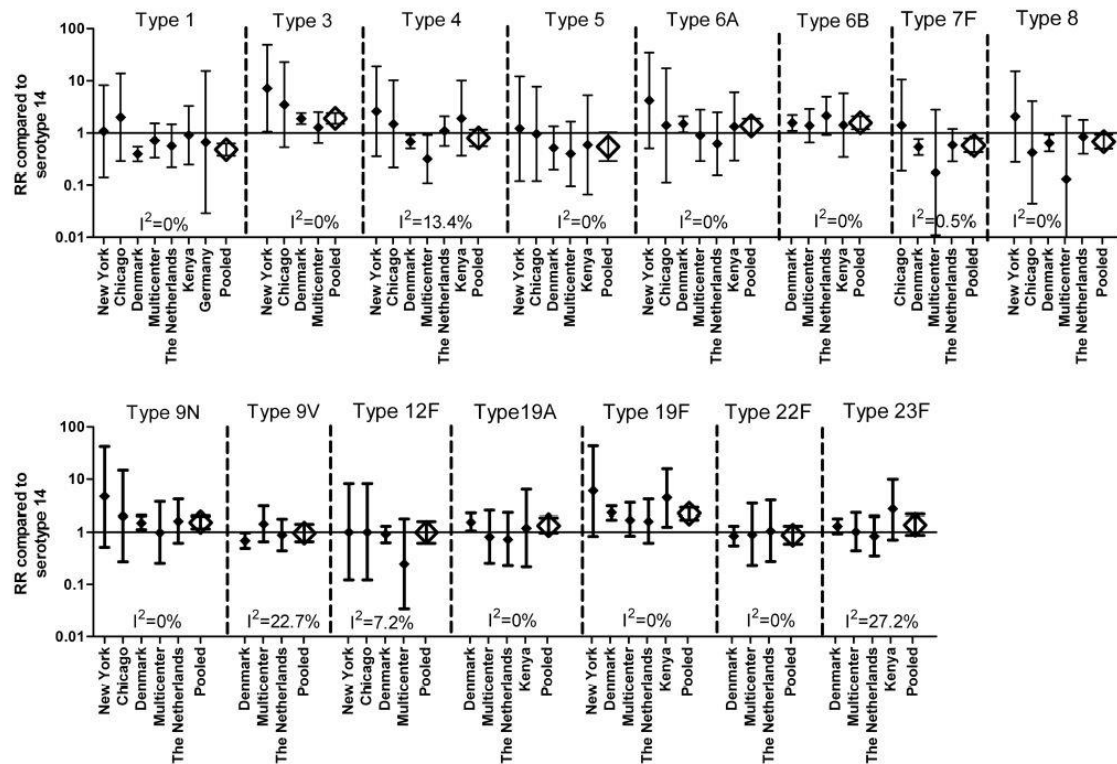
<sup>a</sup> Le vaccin conjugué 7-valent inclut les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19f et 23F.

<sup>b</sup> Un OR > 1 indique un pouvoir invasif supérieur et un OR < 1 indique un pouvoir invasif inférieur. Les OR et les intervalles de confiance à 95% en gras sont statistiquement significatifs.

Serotype <sup>a</sup>	Total	Invasive	Carriage	OR (95% CI) <sup>b</sup>	Predominant ST (n)
4	6	5	1	<b>12.1 (1.4–104.2)</b>	205 (4)
1	5	4	1	<b>9.6 (1.1–86.5)</b>	227 (4); 300
14	75	54	21	<b>8.8 (5.1–15.4)</b>	9 (45); 124 (21); other (9)
18C	29	20	9	<b>5.8 (2.6–13.2)</b>	113 (17); 121 (5); other (7)
7F	3	2	1	4.7 (0.4–52.6)	191 (3)
9V	18	7	11	1.5 (0.6–4.0)	162 (12); other (6)
19A	16	5	11	1.1 (0.4–3.1)	199 (4); other (12)
8	7	2	5	0.9 (0.2–4.9)	53 (6); 404
6A	27	6	21	0.7 (0.3–1.7)	65 (12); other (15)
6B	81	17	64	0.6 (0.3–1.0)	138 (33); 176 (24); 402 (5); other (19)
19F	63	13	50	0.6 (0.3–1.1)	162 (20); 422 (6); other (37)
38	5	1	4	0.6 (0.1–5.3)	393 (3); 310 (2)
33F	6	1	5	0.5 (0.1–4.0)	60 (5); 445
23F	48	7	41	<b>0.4 (0.2–0.8)</b>	36 (26); 311 (15); other (7)
9N	7	1	6	0.4 (0.0–3.2)	66 (6); 405
3	20	2	18	0.3 (0.1–1.1)	180 (18); other (2)
21	12	1	11	0.2 (0.0–1.6)	193 (6); other (6)
15B/C	17	1	16	0.1 (0.0–1.1)	199 (7); 411 (5); other (5)
11A	9	0	9	0.0	62 (7); other (2)
17F	6	0	6	0.0	392 (6)
10A	5	0	5	0.0	97 (4); 497
22F	5	0	5	0.0	433 (4); 434
16F	5	0	5	0.0	30 (2); 414 (2); 394
23A	5	0	5	0.0	5 different STs
35F	3	0	3	0.0	446 (3)
15A	3	0	3	0.0	58 (2); 410
20	3	0	3	0.0	235 (2); 428
NT	2	0	2	0.0	9; 449
24F	2	0	2	0.0	72; 218
12F	2	0	2	0.0	72; 218
13	1	0	1	0.0	70
27	1	0	1	0.0	443
37	1	0	1	0.0	447
23B	1	0	1	0.0	439
31	1	0	1	0.0	444
35B	1	1	0	0.0	198

Une méta-analyse danoise incluant neuf études de 1952 à 2010 compare le risque de faire une pneumopathie avec bactériémie versus une pneumopathie sans bactériémie en fonction du sérotype responsable de l'infection<sup>10</sup> (figure 4). Le sérotype 14 sert de référence pour calculer le risque relatif. Pour chaque sérotype dans chaque étude il y a au moins 10 échantillons. Les patients infectés par les sérotypes 3, 6A, 6B, 9N, 19A, 19F ou 23F ont plus

de chance de mourir que les patients infectés par le sérotype 14. Au contraire, les malades porteurs des sérotypes 1, 7F et 8 ont des meilleures chances de survie.



Study-specific and pooled risk ratios (RRs) for death due to bacteremic pneumonia compared with serotype 14. Closed diamonds represent study-specific RR (95% confidence interval [CI]). Open diamonds represent the pooled RR (95% CI).  $I^2$  denotes the amount of variation in the RR due to heterogeneity. Only studies with  $\geq 10$  isolates of the serotype are shown, although all studies were used to calculate the RR and evaluate heterogeneity.

Figure 4 : Risque relatif de décès suite à une pneumopathie avec bactériémie selon le sérotype par rapport au sérotype 14<sup>10</sup>

## 2. Manifestations cliniques

*S. pneumoniae* est retrouvé dans la flore commensale des voies aériennes supérieures chez au maximum 65% des enfants et moins de 10% des adultes. C'est un pathogène opportuniste qui peut passer de la colonisation à l'infection au décours de changements dans le statut inflammatoire ou immunitaire de l'hôte <sup>11</sup>. Une personne colonisée peut transmettre la bactérie via les gouttelettes respiratoires. Le passage par un stade de colonisation est nécessaire avant de passer à l'infection (figure 5).

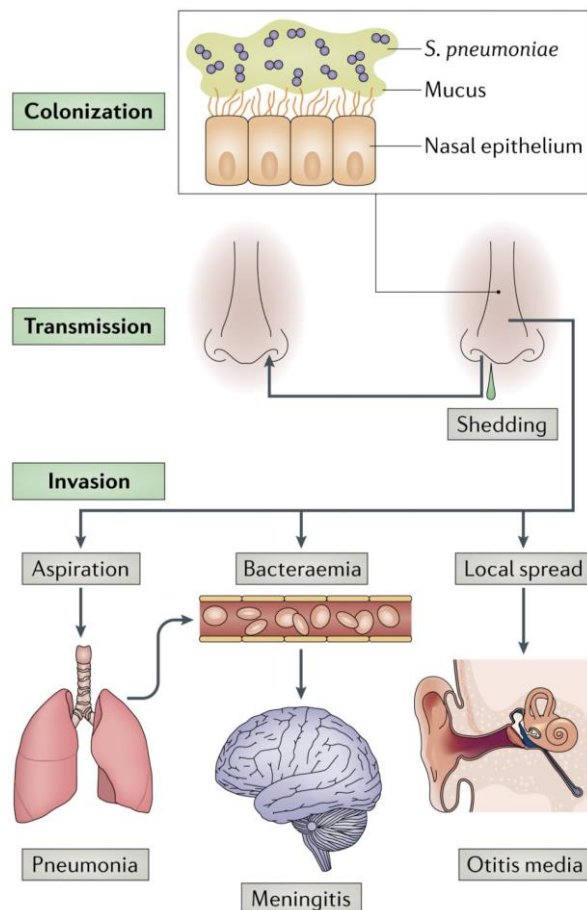


Figure 5 : Schéma du devenir de *S. pneumoniae* selon les situations<sup>11</sup>

En cas d'affaiblissement du système immunitaire, les germes en portage peuvent devenir infectants et donner des infections considérées comme non invasives (pneumopathies et infections de la sphère ORL) ou des infections invasives (méningites et bactériémies).

## 2.1. Pneumopathies et infections de la sphère ORL

Lorsque le système immunitaire est dépassé, la bactérie se multiplie au niveau de l'oropharynx et peut infecter les voies respiratoires basses (donnant lieu à une pneumopathie), l'oreille moyenne via la trompe d'Eustache (otite moyenne aiguë) ou les sinus (sinusites). *S. pneumoniae* est responsable de la majorité des infections des voies respiratoires basses à tous les âges de la vie<sup>12</sup> (figure 6).

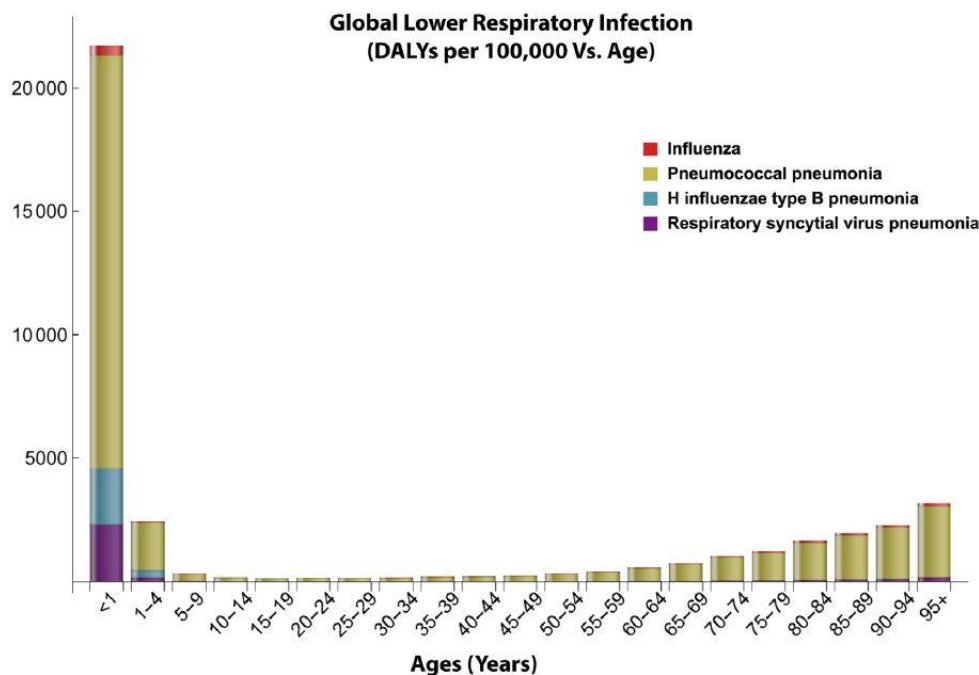


Figure 6 : Répartition de quatre différents pathogènes majeurs responsables d'infections respiratoires basses en fonction de l'âge<sup>12</sup>. DALY : disability adjusted life year (une DALY représente la perte de l'équivalent d'une année de vie en pleine santé). Il s'agit d'une unité de mesure de l'OMS utilisée pour représenter l'impact global d'une maladie sur la santé et sur l'économie. La DALY permet de comparer des maladies qui donnent des morts prématurées sans occasionner d'invalidité et des maladies qui ne tuent pas mais entraînent un handicap ou une invalidité.

Une pneumopathie peut se manifester par de la fièvre, une toux avec expectorations, des douleurs au niveau de la poitrine, une difficulté à respirer, un essoufflement et peut conduire à une hypoxie . Dans certains cas la pneumopathie bactérienne complique une première infection virale. L'otite moyenne aiguë est généralement accompagnée de douleurs au niveau de l'oreille, fièvre, congestion nasale, sensation d'oreille bouchée et perception des sons étouffée<sup>13</sup>.

## 2.2. Infections invasives

Les infections invasives réunissent principalement les méningites et les bactériémies. Une méningite est une inflammation des méninges et donne lieu à de la fièvre, des maux de tête, une photophobie, une phonophobie et des vomissements. Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Les bactériémies correspondant à la circulation de bactéries dans le flux



sanguin normalement stérile. Elles se manifestent par de la fièvre et un syndrome de choc pouvant aller jusqu'à la défaillance multi viscérale en l'absence de traitement.

Les infections invasives ont un pronostic sombre. Dans les pays développés le taux de mortalité siège autour de 20% alors que dans les pays en voie de développement il peut monter jusqu'à 50%. L'organisation mondiale de la santé estime que *S. pneumoniae* est responsable de 600 à 800 000 morts par an chez les adultes dans le monde<sup>14</sup>.

L'incidence des infections invasives à *S. pneumoniae* chez les adultes en bonne santé en France métropolitaine en 2018 est de 8,9 pour 100 000 habitants pour les bactériémies isolées et de 1,1 pour 100 000 habitants pour les méningites. Elle augmente régulièrement avec l'âge (figure 7) pour passer de moins de 7 pour 100 000 habitants chez les moins de 55 ans à 67 pour 100 000 habitants chez les plus de 89 ans. Les taux d'incidence sont présentés dans le tableau 3.

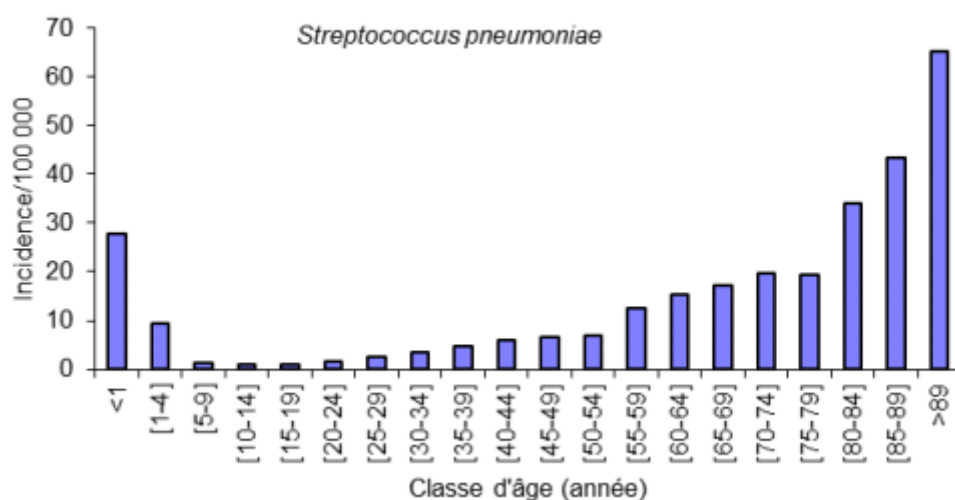


Figure 7 : Incidence des infections invasives (bactériémies et méningites) à pneumocoque par groupe d'âge en France métropolitaine en 2018 (données EPIBAC Santé Publique France).

Tableau 3 : Incidence pour 100 000 habitants des infections invasives (méningites et bactériémies) à pneumocoque et de bactéries surveillées dans le réseau Epibac en France métropolitaine en 2018 (données Epibac, Santé Publique France).

	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<1 an	6,4	11,8	27,9	4,7	71,1	1,7
1-4 ans	1,8	2,4	9,3	3,2	0,0	0,0
5-9 ans	0,3	0,7	1,3	1,3	0,0	0,0
10-14 ans	0,2	0,4	1,0	0,6	0,1	0,0
15-19 ans	0,5	1,1	0,8	0,3	0,2	0,1
20-24 ans	0,3	1,0	1,5	0,6	1,0	0,1
25-29 ans	0,5	0,6	2,5	1,5	1,5	0,1
30-34 ans	1,2	0,9	3,5	1,7	1,9	0,1
35-39 ans	0,5	0,4	4,8	2,1	1,4	0,2
40-44 ans	0,7	0,3	6,1	1,5	1,6	0,1
45-49 ans	0,7	0,4	6,4	1,5	1,8	0,1
50-54 ans	0,7	0,5	7,0	1,7	2,6	0,2
55-59 ans	0,8	0,6	12,4	1,9	3,5	0,3
60-64 ans	2,1	0,4	15,3	3,7	4,8	0,6
65-69 ans	2,7	0,4	17,1	4,8	8,0	0,7
70-74 ans	2,6	0,5	19,7	5,5	9,7	1,3
75-79 ans	3,2	0,2	19,2	9,3	13,6	1,5
80-84 ans	4,2	0,7	34,0	11,3	18,0	3,5
85-89 ans	8,0	0,6	43,4	17,4	28,7	3,7
>89 ans	14,1	1,0	67,0	34,5	35,1	4,5
<b>Total</b>	<b>1,5</b>	<b>0,8</b>	<b>10,0</b>	<b>3,3</b>	<b>5,0</b>	<b>0,5</b>

Source : Epibac, Santé publique France

### 2.3. Facteurs de risque des infections invasives à pneumocoque

Il existe des facteurs de risque qui favorisent les IIP, qu'ils soient dus à un état pathologique ou à un mode de vie. L'identification de facteurs de risque permet de cibler certaines populations pour la vaccination. Plus de 50% des infections invasives à *S. pneumoniae* chez les adultes entre 18 et 64 ans ont lieu chez des patients qui sont éligibles à la vaccination en raison d'une maladie chronique<sup>15</sup>.

Plusieurs études se sont intéressées à l'identification de ces facteurs de risque. Une étude américaine en collaboration avec le CDC (Center for Disease Control) a récolté des données d'infections invasives à pneumocoque chez des adultes de plus de 18 ans entre 1999 et 2000<sup>15</sup>. Elle a déterminé que l'incidence des infections invasives à *S. pneumoniae* était égale à 51,4/100 000 en cas de diabète, 62,9 en cas de pathologie broncho-pulmonaire, 93,7 en cas de pathologie cardiaque chronique, 100,4 en cas d'alcoolisme et 300,4 à 503,1 en cas d'immunodépression (VIH, hémopathie ou tumeur solide) (Tableau 4).

**Tableau 4 : Incidence des infections invasives à *S. pneumoniae* en fonction de facteurs de risque et de certaines comorbidités chez l'adulte de plus de 18 ans dans sept états des Etats-Unis (Californie, Connecticut, Maryland, Minnesota, New-York, Oregon et Tennessee) entre 1999 et 2000 <sup>16</sup>**

Category	Cases of invasive pneumococcal disease, no.		Adults with condition, no.		Incidence rate (95% CI), cases/100,000 persons <sup>a</sup>	RR (95% CI)	
	ABCs	US projection	NHIS	US projection		Unadjusted <sup>b,c</sup>	Adjusted <sup>b,c,d</sup>
Healthy	1570	28,495	50,434	326.0 × 10 <sup>6</sup>	8.8 (8.5–9.0)	Referent	Referent
Diabetes	629	11,633	3942	22.6 × 10 <sup>6</sup>	51.4 (49.2–53.9)	5.8 (1.6–21.0)	3.4 (1.8–6.4)
Chronic heart disease	1225	20,564	3761	22.0 × 10 <sup>6</sup>	93.7 (87.4–100.9)	10.4 (3.6–30.6)	6.4 (3.7–10.9)
Chronic lung disease	741	13,852	3647	22.1 × 10 <sup>6</sup>	62.9 (59.8–66.3)	6.9 (1.7–28.1)	5.6 (3.2–9.9)
Solid cancer	511	9557	551	3.3 × 10 <sup>6</sup>	300.4 (272.6–334.6)	32.2 (7.8–132.2)	22.9 (11.9–44.3)
HIV/AIDS	515	8726	374	2.1 × 10 <sup>6</sup>	422.9 (378.3–479.4)	48.8 (7.9–302.3)	48.4 (24.8–94.6)
Hematological cancer	265	4928	155	1.0 × 10 <sup>6</sup>	503.1 (422.2–622.3)	52.2 (7.9–345.6)	38.3 (15.9–92.2)
Alcohol abuse	518	9163	1464	9.1 × 10 <sup>6</sup>	100.4 (94.1–107.7)	11.5 (2.2–60.8)	11.4 (5.9–21.9)
≥1 condition <sup>e</sup>							
HIV/AIDS or hematological cancer not included	1598	29,167	9330	55.8 × 10 <sup>6</sup>	52.3 (50.5–54.3)	5.7 (1.9–17.4)	3.9 (2.1–6.9)
Any condition	2765	50,208	9597	57.3 × 10 <sup>6</sup>	87.5 (84.5–90.8)	9.6 (2.9–31.5)	7.4 (3.2–16.9)
≥2 conditions <sup>e</sup>							
HIV/AIDS or hematological cancer not included	620	11,536	1909	11.0 × 10 <sup>6</sup>	104.5 (98.4–111.3)	11.7 (3.3–42.1)	7.5 (2.9–19.6)
Any condition	815	14,993	2025	11.7 × 10 <sup>6</sup>	128.4 (121.0–136.7)	14.5 (4.1–50.6)	9.6 (3.8–24.2)

**NOTE.** ABCs, Active Bacterial Core surveillance; CI, confidence interval; NHIS, National Health Interview Survey.

<sup>a</sup> Incidence rates were calculated with data on white adults, black adults, and adults of other races. All adjusted and unadjusted RRs were calculated after exclusion of data on adults of other races.

<sup>b</sup> RR represents the likelihood of invasive pneumococcal disease in adults with chronic illness, compared with that in healthy adults.

<sup>c</sup> All *P* values are significant (*P* < .05).

<sup>d</sup> Adjusted RRs are from a multivariate model that included age (<50 years vs. ≥50 years), race (black or white), and the other medical conditions evaluated.

<sup>e</sup> RRs are not adjusted for medical conditions.

Cette étude s'est également intéressée au risque cumulé d'une pathologie sous-jacente avec l'âge. Plus l'âge est élevé, plus l'incidence des infections invasives augmente (Figure 8).

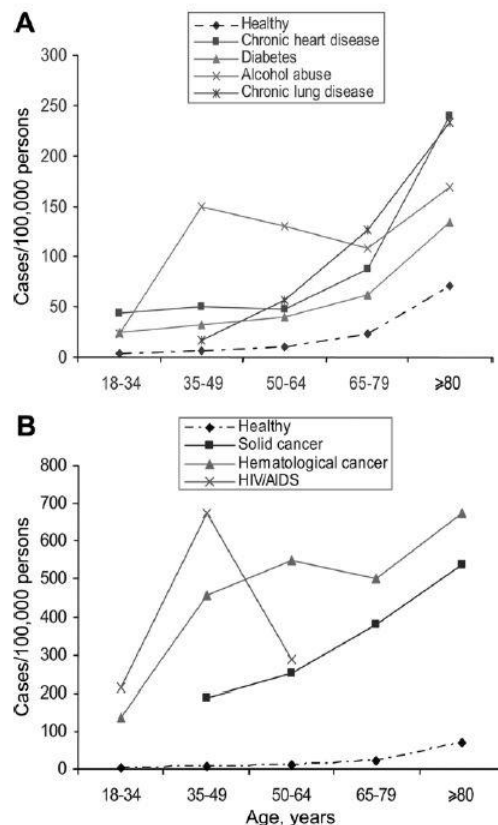


Figure 8 : Incidence liée à l'âge des infections invasives à *S. pneumoniae* chez l'adulte de plus de 18 ans en bonne santé et chez l'adulte avec des comorbidités (pathologie cardiaque chronique, diabète, intoxication alcoolique, maladie pulmonaire chronique)<sup>16</sup>

Une seconde étude plus récente a été réalisée aux Pays-Bas<sup>17</sup>. Cette méta analyse de 2017 s'intéresse plus particulièrement aux patients en situation d'immunodépression et au risque qu'ils ont de faire une infection invasive à pneumocoque. Elle retrouve une incidence de 10 pour 100 000 adultes en bonne santé<sup>17</sup>, ce qui est cohérent avec l'étude américaine mentionnée ci-dessus. Les facteurs de risque principaux identifiés sont une infection par le VIH, une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une transplantation d'organe solide et une maladie inflammatoire chronique (incidence entre 746 et 331, entre 696 et 812, de 414 et de 65 pour 100 000 personnes respectivement)<sup>17</sup>. Les patients atteints d'une tumeur solide n'ont pas été incluse dans les critères de recherche car cette population a été considérée comme trop hétérogène.

Le Haut conseil de la santé publique a émis un rapport dans lequel il classe les patients dans trois groupes à risque pour les infections invasives à pneumocoque : groupe à risque faible, groupe à risque intermédiaire ou moyen, groupe à haut risque ou à risque très

élevé<sup>18</sup>. Le groupe à faible risque constitue la population de base, c'est-à-dire des personnes immunocompétentes non affectées par une des pathologies les exposant particulièrement. Dans ce groupe l'incidence des infections à pneumocoque augmente seulement avec l'âge. Le groupe à risque intermédiaire ou moyen regroupe les personnes immunocompétentes mais prédisposées aux infections à pneumocoque du fait d'une pathologie sous-jacente : le risque est plus élevé que celui de la population de base. Le groupe à haut risque ou à risque très élevé est constitué d'immunodéprimés chez qui les infections sont encore plus fréquentes et graves (tableau 5).

**Tableau 5 : Situations dans lesquelles les patients sont à risque intermédiaire ou élevé de faire une IIP selon le Haut Conseil de la Santé Publique en 2017.**

<b>Risque intermédiaire : pathologie sous-jacente</b>	<b>Risque élevé : immunodéprimés</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;</li> <li>- insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ;</li> <li>- asthme sévère sous traitement continu ;</li> <li>- insuffisance rénale ;</li> <li>- hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ;</li> <li>- diabète non équilibré par le simple régime ;</li> <li>- patients présentant une brèche ostéoméningée ou candidats à une implantation cochléaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytaires majeurs) ;</li> <li>- atteints de déficit immunitaires héréditaires ;</li> <li>- infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;</li> <li>- sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;</li> <li>- transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;</li> <li>- greffés de cellules souches hématopoïétiques ;</li> <li>- traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;</li> <li>- atteints de syndrome néphrotique.</li> </ul>

### 3. Sensibilité aux antibiotiques

*S. pneumoniae* est naturellement sensible aux antibiotiques actifs sur les Cocci Gram positif.

#### 3.1. Profils de résistance

En Europe, la prescription d'antibiotiques en systématique est devenue un réel problème de santé publique car elle a entraîné l'émergence de résistances, notamment chez *S. pneumoniae*<sup>19</sup>.

Les PSDP (pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines) sont le résultat d'une modification des PLP (protéines de liaison aux pénicillines). Ces PLP modifiées apparaissent suite à une recombinaison avec de l'ADN de streptocoques de la flore commensale ORL. Les gènes qui codent pour les PLP des différents streptocoques ont de nombreuses régions d'homologie, ce qui facilite leurs échanges. L'utilisation répétée des bêta-lactamines induit une pression de sélection qui favorise la survie des streptocoques avec une PLP de moindre affinité. Les PSDP sont le résultat des phénomènes de recombinaison entre ces streptocoques commensaux et le pneumocoque.

L'introduction du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques en 2001 et le vaccin anti-pneumococcique heptavalent introduit en 2003 ont permis d'arrêter la progression de la prévalence des PSDP. Après une augmentation régulière jusqu'en 2002, elle diminue de façon stable et se situe autour de 26% en 2019 (figure 9)<sup>3</sup>.

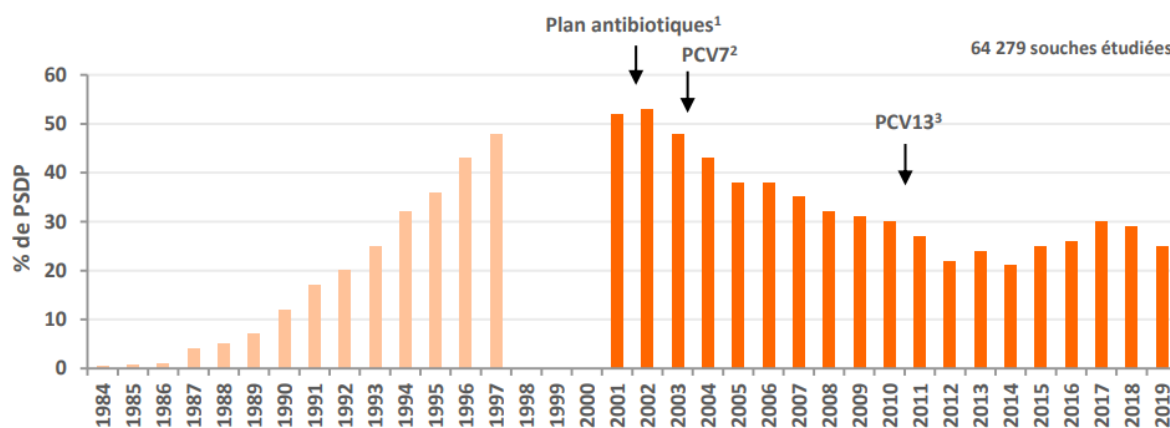


Figure 9 : Prévalence des souches de Pneumocoque de Sensibilité Diminuée aux Pénicillines en France entre 1984 et 2019 (données du CNRP)

<sup>1</sup> Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001 ; <sup>2</sup> Introduction du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent (PCV7) ; <sup>3</sup> Remplacement du PCV 7 par le vaccin 13-valent (PCV 13).

La résistance aux macrolides est majoritairement due au gène *erm(B)* ou au gène *mefA*<sup>20</sup>. *Erm(B)* code pour une ARN méthylase qui rend la bactérie résistante aux macrolides, lincosamides et streptogramines B. *MefA* code pour une pompe à efflux qui rend le germe résistante aux macrolides. D'après les données du CNRP, en 2019, le taux de résistance aux macrolides parmi les souches invasives de pneumocoque est de 29% chez l'enfant et de 18% chez l'adulte. Dans la majorité des cas il s'agit d'une résistance de type MLSb (qui touche l'ensemble des Macrolides, Lincosamides et Streptogramines). Aucune résistance par mécanisme d'efflux n'a été décrite<sup>3</sup>.

La résistance aux quinolones est en majeure partie causée par des modifications dans les gènes *parC* ou *gyrA*<sup>21</sup>. Des mécanismes d'efflux ont également été décrits. D'après les données du CNRP, en 2019, 0,3% des souches sont résistantes à la norfloxacine et à la péfloxacin (évoquant un mécanisme de résistance lié à une mutation dans l'ADN gyrase et/ dans la topoisomérase IV) et 0,5% des souches sont résistantes uniquement à la norfloxacine (évoquant un mécanisme d'efflux)<sup>3</sup>. Aucune souche ne présente un niveau de résistance suffisant pour diminuer la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococcique (lévofloxacine et moxifloxacine).

### 3.2. Traitements des infections à *S. pneumoniae*

Les bêta-lactamines constituent le traitement de première intention des infections à *S. pneumoniae*. En cas de pneumopathie, l'amoxicilline est privilégiée<sup>22</sup>. En cas d'otite moyenne aiguë, l'amoxicilline est également le traitement de première intention mais il est recommandé d'utiliser l'association amoxicilline – acide clavulanique si l'otite est associée à une conjonctivite car il existe un risque de co-infection avec *Haemophilus influenzae* qui peut être résistant à l'amoxicilline par sa bêta-lactamase<sup>23</sup>. Le traitement de première intention pour une méningite bactérienne suspecte d'être à pneumocoque est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération à dose méningée (céfotaxime ou ceftriaxone).

Dans tous les cas l'antibiothérapie doit être réévaluée en tenant compte des résultats de l'antibiogramme.

## 4. Prévention des infections

### 4.1. Vaccins disponibles

Plusieurs vaccins contre *S. pneumoniae* sont désormais disponibles sur le marché (tableau 6). Ils ont permis de réduire les infections invasives à *S. pneumoniae* et de diminuer le portage nasopharyngé chez les enfants pour les vaccins conjugués.

Tableau 6 : Vaccins contre le pneumocoque classés par date d'AMM et par sérotypes contenus dans le vaccin

Vaccin	Date d'obtention de l'AMM en France	Sérotypes contenus dans le vaccin
PPSV23	février-81	1, 2*, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8*, 9N*, 9V, 10A*, 11A*, 12F, 14, 15B*, 17F*, 18C, 19A, 19F, 20*, 22F*, 23F, 33F*
PCV7	février-01	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV 13	décembre-09	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F

PPSV23 : vaccin polysaccharidique anti-pneumococcique 23-valent



PCV7 : vaccin conjugué anti-pneumococcique 7-valent

PCV13 : vaccin conjugué anti-pneumococcique 13-valent

\* : sérotypes contenus uniquement dans le PPSV23

Le sérotype 6A est présent uniquement dans le PCV13.

Le vaccin polysaccharidique (PPSV23) repose sur l'injection de polysaccharides (sucres présents dans la capsule bactérienne) et ne déclenche pas de réponse immunitaire chez l'enfant de moins de deux ans en raison de l'immaturité de leur système immunitaire. Elle n'implique pas le thymus (l'antigène présenté est thymo-indépendant). La synthèse des anticorps ne met pas en jeu les cellules T auxiliaires. La réponse immunitaire est insuffisante, elle n'induit pas de mémoire immunitaire et ne diminue pas le portage nasopharyngé chez les enfants. Dans les vaccins conjugués (PCV7 et 13), les antigènes polysaccharidiques sont couplés à une protéine dérivée de la toxine diphtérique, ce qui permet de déclencher une réponse immune T-dépendante et une mémoire immunitaire. De plus, le portage nasopharyngé des sérotypes contenus dans les vaccins conjugués diminue et la circulation des souches également.

La recommandation générale actuelle porte sur l'ensemble des enfants de moins de deux ans sans facteur de risque particuliers<sup>24,25</sup>.

Le schéma de vaccination contre *S. pneumoniae* est le suivant : deux injections à deux mois et à quatre mois de vie puis un rappel à onze mois. La vaccination contre le pneumocoque est obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018. Elle était auparavant simplement recommandée. Une augmentation de la couverture vaccinale chez les enfants nés en 2018 par rapport à ceux nés en 2017 a été observée<sup>26</sup>. Elle atteint 99,5% pour la première dose et 90,3% pour la troisième.

Il existe également une recommandation particulière pour les enfants de 2 à 5 ans, pour les enfants de plus de 5 ans et pour les adultes, tous à risque élevé de contracter une infection invasive à pneumocoque<sup>27</sup>. Ces populations correspondent aux patients à risque suivants :

- Immunodéprimés :
  - aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytaires majeurs) ;
  - atteints de déficit immunitaires héréditaires ;
  - infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;
  - sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;
  - transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;
  - greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
  - traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
  - atteints de syndrome néphrotique.
  
- Non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque ou de pneumonie :
  - cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
  - insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ;
  - asthme sévère sous traitement continu ;
  - insuffisance rénale ;
  - hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ;
  - diabète non équilibré par le simple régime ;
  - patients présentant une brèche ostéoméningée ou candidats à une implantation cochléaire.

Les différents schémas de vaccination selon le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021 sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Schémas de vaccination contre le pneumocoque (calendrier recommandations vaccinales 2021)

Enfants de moins de 2 ans	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP	Enfants de plus de 5 ans et adultes à risque d'IP
VPC 13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 et 11 mois	Si antérieurement vacciné par VPC 13 VPP23 à l'âge de 24 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Non vaccinés antérieurement</b> : VPC13 puis VPP23 (S8)</li> <li>• <b>Vaccinés antérieurement</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avec la séquence <b>VPC13-VPP23</b> : VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23</li> <li>- <b>Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23</b> : VPC13. Revaccination par VPP 23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23</li> </ul> </li> </ul>
<b>Prématurés et nourrissons à risque d'IP</b> : une dose de vaccin conjugué 13-valent à l'âge de 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois	<b>Si non antérieurement vaccinés</b> : deux doses de VPC13 (S0, S8) puis VPP23 (S16)	

VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent  
VPP23 : vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent  
S : semaine

#### 4.2. Impact de la vaccination

La répartition des différents sérotypes dans les infections invasives et en portage chez les enfants a changé depuis l'introduction des vaccins anti-pneumococciques. Le vaccin conjugué à 13 valences a été introduit en 2010. Deux périodes peuvent donc être distinguées : avant l'introduction du vaccin (2008-2009) et après l'introduction du vaccin (2012-2013). Les répartitions des sérotypes en portage chez les individus sains en France en 2008-2009 et en 2012-2013 sont présentées dans la figure 10<sup>28</sup>. Au cours de la période 2008-2009, 32 sérotypes ont été retrouvés, parmi lesquels les sérotypes 19A (14,5%), 15B/C (11,9%), 15A (6,7%) et 6C (6,7%) prédominent. Au cours de la période 2012-2013, 30 sérotypes ont été retrouvés, parmi lesquels les sérotypes 15 B/C (13,6%), 23B (9,3%), 15A (8,6%), 11A (8,0%), 10A (6,8%), prédominent.

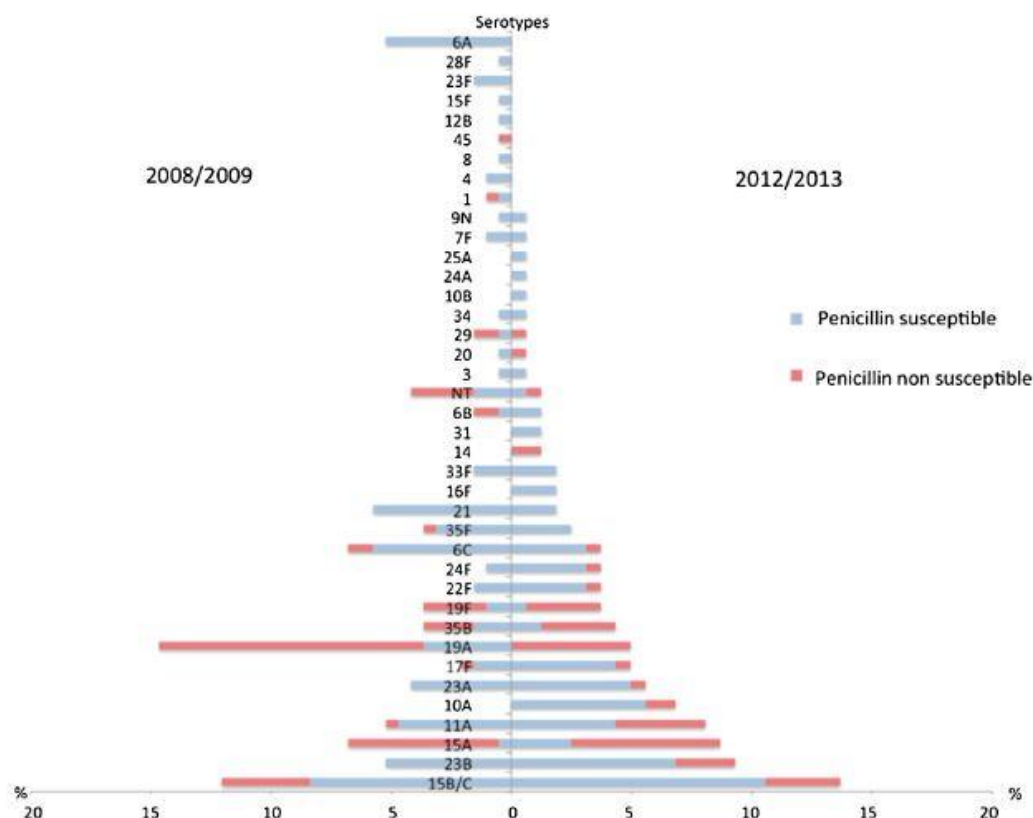


Figure 10 : Répartition des sérotypes de *S. pneumoniae* en portage nasopharyngé chez les enfants en France en 2008-2009 et en 2012-2013<sup>28</sup>

Les répartitions des sérotypes retrouvés dans les infections invasives à *S. pneumoniae* en France en 2008-2009 et en 2012-2013 sont présentées dans la figure 11<sup>28</sup>. Au cours de la période 2008-2009, 40 sérotypes ont été retrouvés dans les infections invasives à *S. pneumoniae*, parmi lesquels les sérotypes 19A, 7F et 1 sont responsables de 54,4% des infections. Au cours de la période 2012-2013, 31 sérotypes ont été retrouvés, parmi lesquels les sérotypes 24F, 19A et 12F sont impliqués dans 37,6% des infections. Parmi les 40 sérotypes retrouvés dans les infections invasives en 2008-2009, 5 ont été principalement retrouvés : les sérotypes 7F, 3, 1, 24F et 19A<sup>28</sup>. En 2012-2013, le sérotype 24F était le plus souvent retrouvé dans un contexte d'infection invasive. Les sérotypes 7F, 3 et 1 n'ont pas été retrouvés après l'introduction du vaccin conjugué à 13 valences.

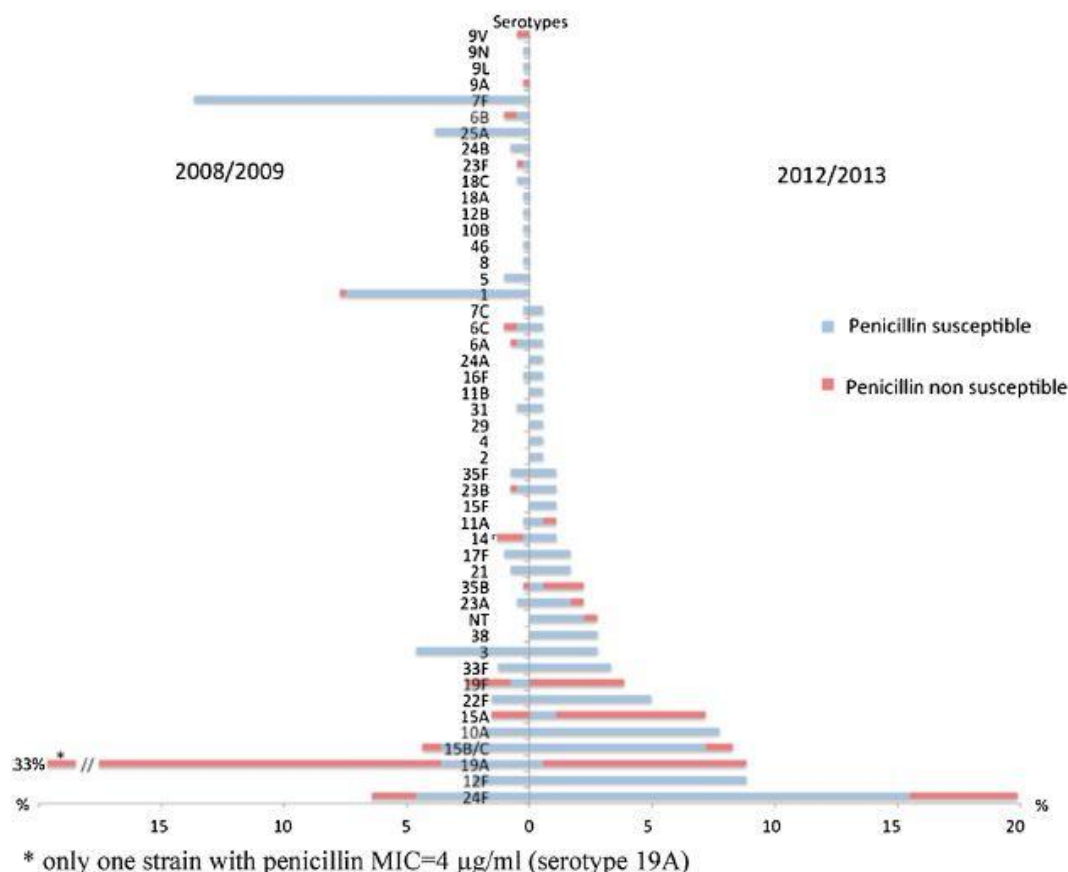


Figure 11 : Répartition des sérotypes impliqués dans les infections invasives à *S. pneumoniae* en France avant (2008-2009) et après (2012-2013) l'introduction du vaccin conjugué anti-pneumococcique 13-valent<sup>28</sup>

Une seconde étude de l'Institut de Veille Sanitaire et du Centre National de Référence du Pneumocoque entre 2001 et 2012 a permis d'évaluer l'impact de la vaccination des enfants sur les infections invasives chez l'enfant et chez l'adulte (figure 12). En France, entre 2001-2002 et 2008-2009 (introduction du vaccin conjugué à 7 valences dans les recommandations vaccinales en 2003), les infections invasives à *S. pneumoniae* toutes confondues ont diminué de 19% chez les enfants de moins de 2 ans et ont augmenté chez les autres enfants et les adultes (augmentation de 20%, passant de 9,3 à 11,2 cas pour 100 000 habitants). Suite à l'introduction du vaccin conjugué à 13 valences, une diminution du taux d'incidence des infections invasives de 30, 38 et 50% a été observée chez les enfants de moins de 2 ans, de 2 à 4 ans et de 5 à 15 ans. La diminution était de 20% chez les 15 à 64 ans et de 15% chez les plus de 65 ans<sup>29</sup>.

Entre 2001 et 2012, le taux d'incidence des infections invasives à *S. pneumoniae* a diminué chez les enfants de moins de 5 ans mais il n'y a pas eu de changement significatif chez les enfants de 5 à 15 ans, ni chez les plus de 15 ans (figure 12).

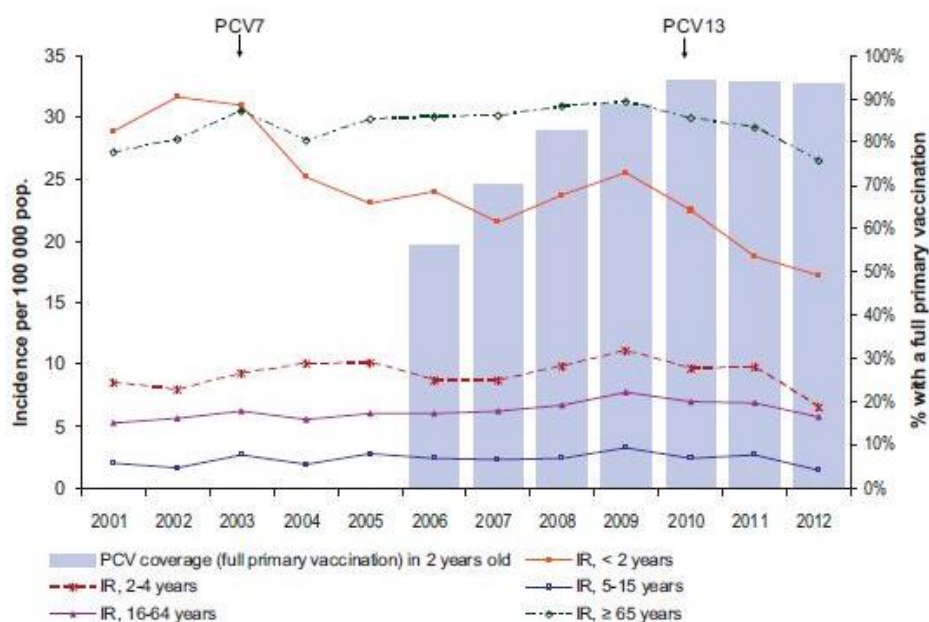


Figure 12 : Evolution des taux d'incidence des infections invasives à *S. pneumoniae* en France par groupe d'âge et en fonction du temps<sup>29</sup>

Enfin, les données obtenues en France depuis 2002 par le CNRP permettent une surveillance annuelle de la circulation des souches en portage nasopharyngé chez les enfants de 6 à 24 mois au cours des otites moyennes aiguës ainsi que l'évaluation de l'impact de la vaccination anti-pneumococcique. En 2018-2019, plus de 98 % des enfants ont été vaccinés et la proportion d'enfants porteurs de pneumocoques a significativement diminué (56% vs. 71% en 2002-2003)<sup>3</sup>. Les sérotypes vaccinaux du vaccin 13-valent représentent 4 % des souches retrouvées en portage nasopharyngé et trois sérotypes non-vaccinaux de remplacement dépassent 10 % en 2019 – 2020 : 15B/C, 11A et 23B (figure 13).

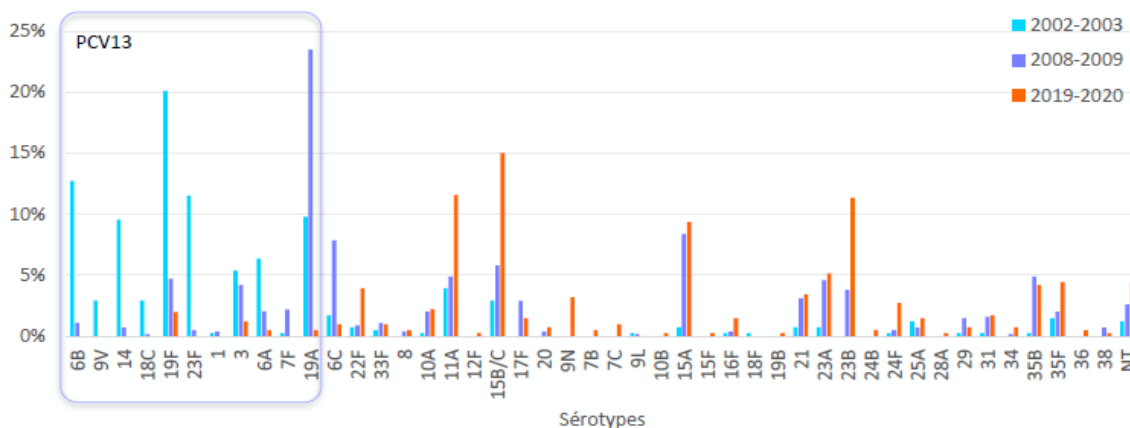
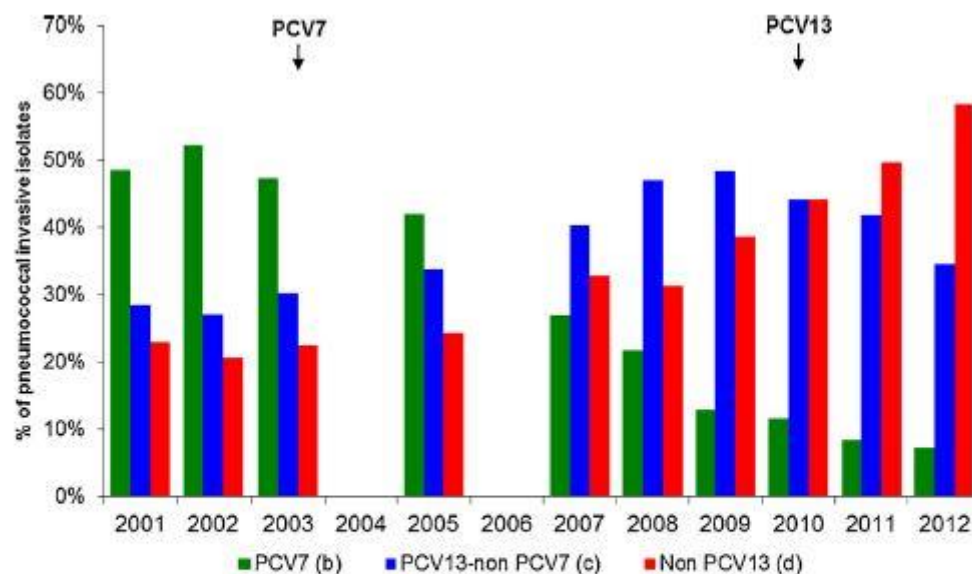


Figure 13 : Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2019-2020 (n=406), quel que soit leur statut vaccinal (Rapport d'activité 2020 du CNRP)<sup>3</sup>

En 2001-2002, les sérotypes présents dans le vaccin à 7 valences représentaient 45 et 54 % des infections invasives chez les 15 à 64 ans et chez les plus de 65 ans. En 2008-2009, suite à l'introduction du vaccin, ils ne représentaient plus que 14 et 20% puis 7 et 9% en 2012<sup>29</sup>. En parallèle, les sérotypes non présents dans le vaccin ont pris plus de place, passant de 55 à 86% chez les 15 à 64 ans et de 46 à 80% chez les plus de 65 ans. Entre 2011 et 2012, les sérotypes présents dans le vaccin à 7 valences sont passés de 50 à 8% chez les plus de 65 ans. La proportion de sérotypes inclus dans le vaccin à 13 valences mais non inclus dans celui à 7 valences a augmenté, passant de 27 à 32%. La proportion de sérotypes non inclus dans le vaccin à 13 valences est passée de 22 à 60% (figure 14).



- (a) The distribution of the three serotype-groups is standardized on the ratio of pneumococcal meningitis to other non meningitis pneumococcal invasive diseases cases in adults (>15 years), assessed from Epibac data for the respective time periods
- (b) PCV7 : PCV7 serotypes including serotypes , 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F
- (c) PCV13-non PCV7 : PCV13-non PCV7 serotypes, including serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A
- (d) Non-PCV13 : other serotypes than PCV7 and PCV13-non PCV13

Figure 14 : Evolution de la distribution des sérotypes de *S. pneumoniae* dans les infections invasives en France en fonction du temps et de l'introduction des vaccins conjugués<sup>29</sup>

## 5. Coût des infections invasives à pneumocoque

Une étude rétrospective multicentrique conduite en Corée du Sud dans dix hôpitaux universitaires entre 2001 et 2011 a cherché à évaluer le coût des infections invasives à pneumocoque (incluant les bactériémies, les méningites, les infections de liquide pleural et les infections de liquide d'ascite)<sup>30</sup>. Les patients ont été classés dans trois groupes : haut risque de contracter une infection invasive à pneumocoque (patients pour qui une injection de vaccin à vingt-trois valences est recommandée tous les cinq ans), risque modéré (patients pour qui une seule dose de vaccin est recommandée au cours de la vie) et faible risque (patients pour qui la vaccination n'est pas recommandée). Il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes en ce qui concerne la durée d'hospitalisation (entre dix-neuf et vingt-deux jours) ou son coût par patient (entre 7037 et 7903 dollars américains).

Une seconde étude plus ancienne s'est également intéressée au coût des infections à pneumocoque aux Etats-Unis au cours de l'année 2007<sup>31</sup>. Le coût moyen d'une



hospitalisation pour une bactériémie est estimé entre 15 402 et 28 975 dollars américains. Le coût élevé des soins médicaux aux Etats-Unis est à prendre en compte.

Le coût élevé des infections invasives à pneumocoque pour la société et l'existence de moyens de prévention tels que la vaccination amènent à penser qu'une surveillance de ces infections est nécessaire. L'identification de facteurs de risque et des caractéristiques des différentes souches circulantes peut aider à cibler les populations à vacciner et à adapter la composition des nouveaux vaccins élaborés.

## II. Travail personnel : Analyse des données de l'étude portant sur la survenue des infections invasives à *S. pneumoniae* au CHRU de Tours et au CHR d'Orléans

L'objectif de ce travail a été d'analyser les éléments concernant les patients inclus dans l'étude SIIPA par les centres du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans entre le 18 juin 2014 et le 26 octobre 2020. Les données recueillies dans SIIPA ont été affinées pour un certain nombre de critères qui n'étaient pas détaillés dans le recueil de SIIPA, en particulier les facteurs de risque.

### 1. Contexte de l'étude SIIPA

L'étude SIIPA s'appuie sur le réseau des ORP, plus précisément elle porte sur six d'entre eux : Alsace, Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Provence et Rhône-Alpes. Elle est soutenue par trois laboratoires pharmaceutiques : Pfizer principalement, Sanofi-Aventis et bioMérieux en partenariat avec Santé Publique France et le CNRP. En 2012 commence une période expérimentale sur les centres de Tours et Aix-en-Provence qui sera étendue en 2014 (figure 15). Il s'agit d'une étude déclarée et autorisée dans le cadre de la protection des données des patients (référence n°909028).

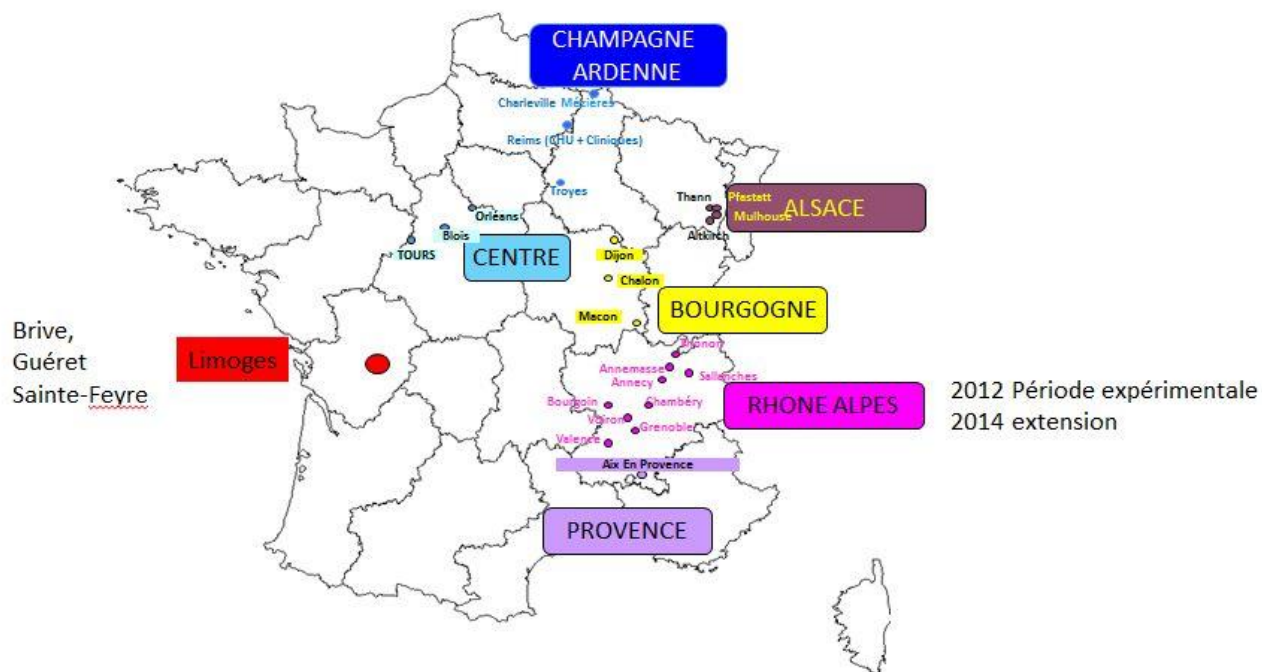


Figure 15 : Carte des centres participant aux inclusions dans l'étude SIIPA

Le critère principal d'inclusion est une infection invasive à *S. pneumoniae* documentée sur le plan microbiologique en dehors des méningites chez l'adulte de plus de 18 ans. Cela correspond à une ou plusieurs hémocultures positives, associées ou non à une pneumopathie, ou à une infection du liquide pleural. Une infection concomitante du LCR (liquide céphalo-rachidien) est un critère d'exclusion (en effet une étude concomitante portait sur les méningites de l'adulte toutes formes confondues).

L'inclusion d'un patient dans l'étude repose sur un couple clinicien / biologiste. Une fiche de renseignements cliniques est complétée par le clinicien et une fiche de renseignements bactériologiques des ORP est remplie par le biologiste (annexes 1 et 2). La fiche de renseignements cliniques est volontairement réduite à une seule page afin d'en faciliter le remplissage afin d'améliorer le taux de remplissage des informations cliniques. Une fiche plus exhaustive aurait l'avantage d'apporter plus de renseignements mais peut s'accompagner du risque de décourager une inclusion si son remplissage est trop fastidieux. Les différents critères de l'étude ont été définis dans une fiche de définitions (annexe 3) afin de définir et d'uniformiser les réponses des cliniciens. La souche identifiée est également envoyée au CNRP afin d'en déterminer le sérotype. Les fiches de renseignements sont saisies

dans un eCRF (electronic Case Report Form) et centralisées au CIC du CHU de Limoges. L'analyse partielle des données nationales de l'étude SIIPA a fait l'objet d'une présentation à la RICAI en 2018 et d'une publication dans *Open Forum Infectious Diseases* en 2019<sup>2</sup>.

## 2. Matériel et méthodes

Dans le cadre de ce travail de thèse, des données de l'étude SIIPA ont été utilisées et complétées.

### 2.1. Population étudiée

Le recrutement de la population de notre étude concerne les patients inclus dans l'étude SIIPA par les centres du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans entre le 18 juin 2014 et le 26 octobre 2020. Les prélèvements ont été déclarés positifs à *S. pneumoniae* dans les laboratoires de bactériologie de ces deux hôpitaux publics. Les fiches de renseignements ont été complétées par le clinicien en charge des inclusions respectivement dans les deux centres et les fiches des ORP ont été remplies par un biologiste du laboratoire. Les souches ainsi que les fiches ont d'abord été regroupées au CHRU de Tours (ORP Centre) avant d'être envoyées au CNRP. Un numéro d'inclusion est attribué par le centre de Limoges sous le format C\*\*\*\* où les \* correspondent à un nombre à quatre chiffres. La première inclusion porte le numéro C0001 puis les suivantes sont incrémentées.

### 2.2. Données analysées

Une extraction des données épidémiologiques, cliniques et microbiologiques concernant ces deux centres sur la période étudiée a été effectuée par le centre de Limoges. Après « nettoyage » du fichier et suppression des données redondantes et jugées non pertinentes, un tableur Excel a été créé. Il a ensuite été complété par un recueil de données complémentaire à partir des dossiers médicaux informatisés des patients et des dossiers microbiologiques des systèmes informatiques de laboratoire. Pour les patients inclus à Tours, les dossiers médicaux informatisés ont été consultés sur le logiciel Dossier Patient Partagé (société CernerWorks) et les dossiers microbiologiques sur le logiciel DxLab (société Medasys). Pour les patients inclus à Orléans, les dossiers médicaux informatisés ont été

consultés sur les logiciels Easily (développé par les Hospices Civils de Lyon) et CristalNet (développé par le CHU de Québec ) et les dossiers microbiologiques sur le logiciel Synergie (société Bayer Diagnostics ).

Le recueil de données complémentaires permet d'apporter des précisions à plusieurs définitions. Les traitements immunosuppresseurs ont été détaillés. Les traitements par corticoïdes ont été convertis en équivalent prednisone qui sert de référence. Les patients ont été considérés à risque sur le plan infectieux si la dose quotidienne de corticoïdes dépassait 20 mg d'équivalent prednisone pendant au moins trente jours ou une dose totale cumulée supérieure à 700 mg d'équivalent prednisone<sup>32-34</sup> . Les IMC (Indices de Masse Corporelle) ont été calculés à partir des données de taille et de poids des six mois précédents l'infection invasive à pneumocoque. Les valeurs des leucocytes, des polynucléaires neutrophiles et de la CRP (protéine C réactive) sont recueillies le même jour que le prélèvement d'hémoculture positif. Les valeurs d'HbA1c (hémoglobine glyquée) ont été recueillies à la date la plus proche de l'IIP dans une période comprise entre six mois avant et six mois après l'hémoculture positive. Ce paramètre a été considéré comme relativement stable ans le temps.

Le sérotype de chaque souche de *S. pneumoniae* a été déterminé par des techniques d'agglutination avec des billes de latex couplées à des anti-sérums.

Les CMI (concentrations minimales inhibitrices) de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime ont été déterminées par les ORP. Jusqu'en 2017, la technique de référence a été la détermination de la CMI en agar. Une gélose Mueller-Hinton dans laquelle a été ajoutée 5% de sang de cheval a été utilisée. Des antibiotiques (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime) ont été ajoutés à la gélose en surfusion avant le coulage en boîte de Petri. Un volume prédéfini de chacune des dilutions des gammes d'antibiotique permettait d'avoir par boîte la concentration finale souhaitée. La CMI correspond à la première concentration d'antibiotique pour laquelle aucune pousse bactérienne n'est visualisée après 24 heures à 37°C. Depuis 2017, la technique de référence est la détermination de la CMI en milieu liquide avec suspension en milieu contenant du sang lysé (technique Sensititre en microplaque). La sensibilité aux macrolides et aux quinolones est déterminée à partir de disques imprégnés

d'une concentration connue d'antibiotique et de la mesure des diamètres d'inhibition en milieu gélosé.

Les CMI ont été interprétées à l'aide du CASFM-EUCAST 2019 (Comité de l'Antibiotique de la Société Française de Microbiologie – European Comity of Antimicrobial Susceptibility Testing). Les souches pneumocoque ont été considérées comme sensibles à la pénicilline G si la CMI était inférieure ou égale à 0,064 mg/L et résistantes si la CMI était strictement supérieure. Les souches de pneumocoque ont été considérées comme sensibles à l'amoxicilline si la CMI était inférieure ou égale à 0,5 mg/L et résistantes si la CMI est strictement supérieure à 0,5 mg/L (catégorisations « intermédiaire » et « résistante » en raison du caractère invasif de l'infection). Enfin, les souches de pneumocoque ont été considérées comme sensibles au céfotaxime si la CMI était inférieure ou égale à 0,5 mg/L et résistantes si la CMI était strictement supérieure à 0,5 mg/L (catégorisations « intermédiaire » et « résistante » en raison du caractère invasif de l'infection).

Toutes les données ont été compilées dans un tableur Excel.

### 2.3. Analyse statistique

Les comparaisons de proportions observées ont été réalisées avec des tests du Chi-deux à l'aide du site internet *biostatgv*.

## 3. Résultats

Entre le 18 juin 2014 et le 26 octobre 2020, 259 patients ont été inclus dans notre étude à partir des centres d'Orléans et de Tours. Parmi ces 259 patients, 247 ont été analysés. Un a été retiré car aucune information sur le dossier médical ni sur les bilans biologiques n'était disponible, dix autres ont été retirés car ils ont été inclus par erreur (souches mortes en culture et non envoyées) et un dernier a été retiré car il avait été inclus en double. Sur les 247 souches recueillies, 240 proviennent de prélèvements d'hémocultures et 7 de prélèvements de liquides pleuraux. Dans 80% des cas il y avait une pneumopathie associée à l'infection invasive à *S. pneumoniae*.

### 3.1. Caractéristiques démographiques

La population comporte 58% d'hommes et 42% de femmes (figure 16). L'âge moyen est de 69 ans et l'âge médian de 70 ans. La répartition des âges a montré une majorité de patients au-delà de 65 ans (figure 17).

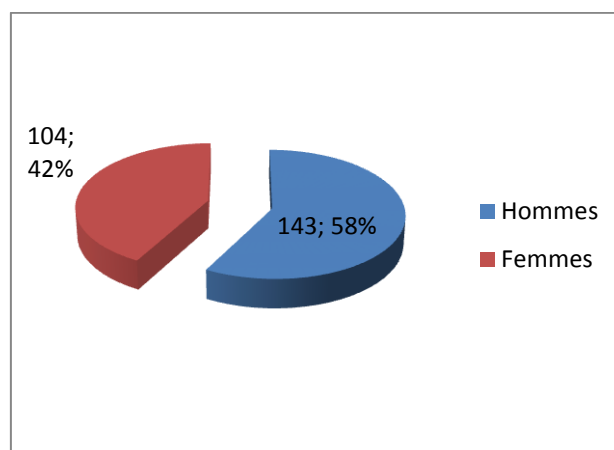


Figure 16 : Répartition hommes femmes des patients qui ont contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

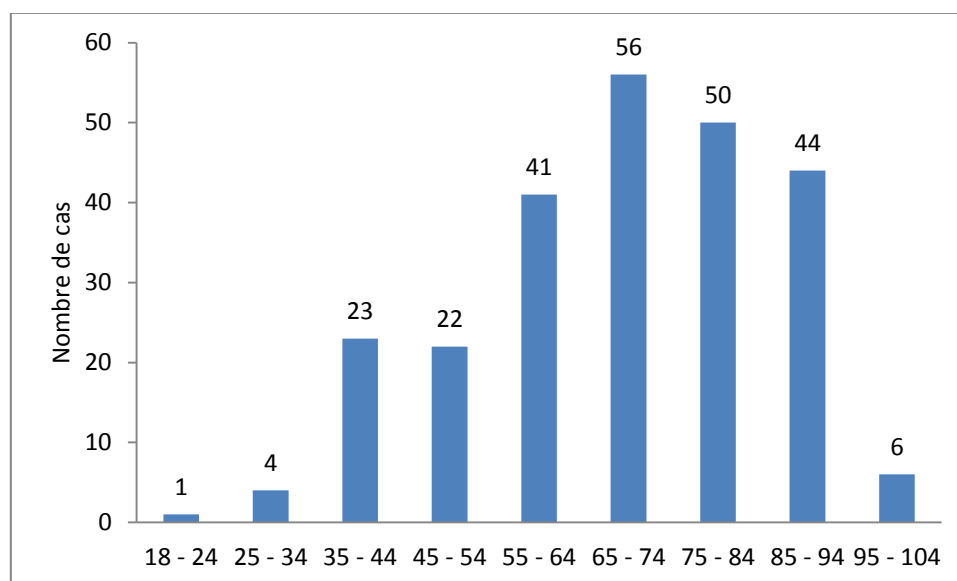


Figure 17 : Répartition des âges parmi les patients qui ont contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

L'IMC (indice de masse corporelle) n'était ni renseigné dans les dossiers médicaux ni calculable pour 70 patients. Pour les autres, une moyenne et une médiane de 25,4 et 24,4 est retrouvée. La répartition des IMC montre une majorité de patients (78 patients sur 177, 44,0 %) avec un IMC compris entre 20 et 25 (valeurs correspondant à un IMC normal), 25,4

% (45 patients) compris entre 25 et 30 (valeurs correspondant à un surpoids) et 18,0 % (32 patients) avec un IMC supérieur à 30 (valeurs correspondant à une obésité). Les résultats sont présentés dans la figure 18.

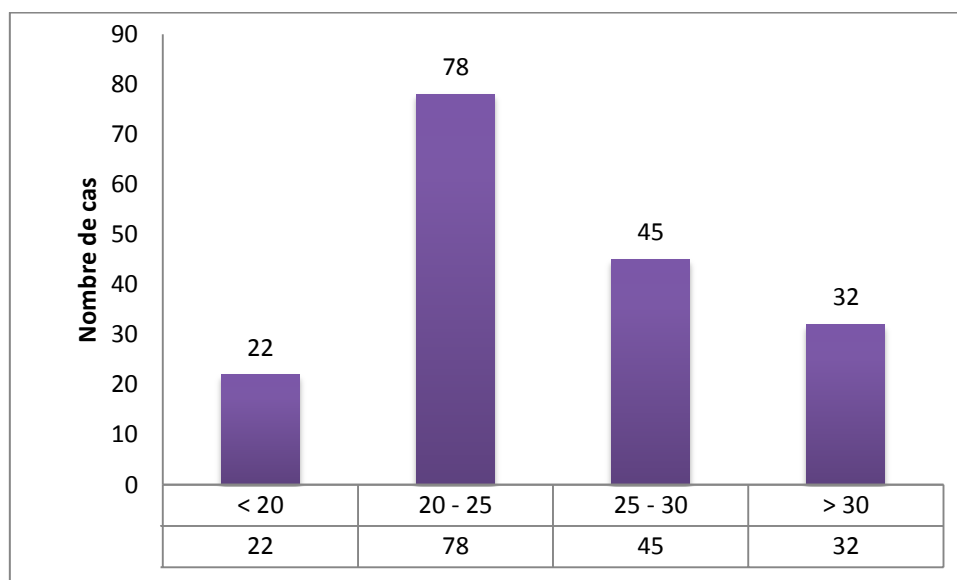


Figure 18 : Répartition des IMC des patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

35,2 % des patients (87 patients) ont été hospitalisés en réanimation pour une durée moyenne de séjour de 14,1 jours. La médiane est de cinq jours, le minimum d'un jour et le maximum de 98 jours. Dans plus de la moitié des cas la durée d'hospitalisation était inférieure à une semaine (figure 19).

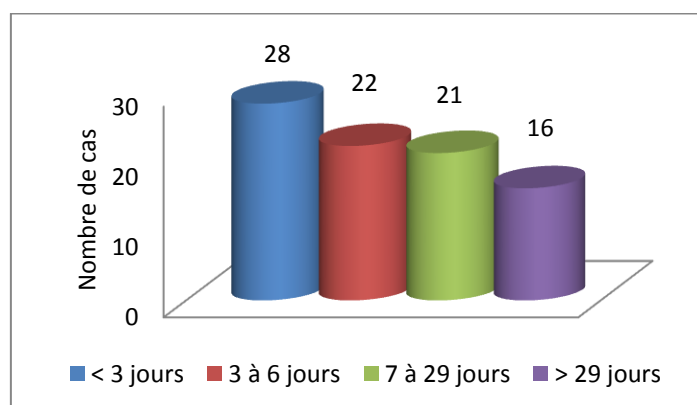


Figure 19 : Répartition des durées de séjour en réanimation des patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

Pour trois patients, la survie ou le décès n'était pas précisé. Dans le mois suivant l'IIP, 54 patients sont décédés soit 22 % (figure 20).

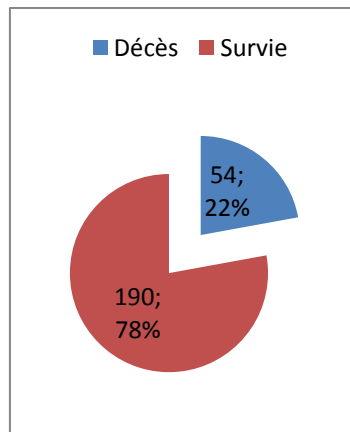


Figure 20 : Proportion de décès et de survie à un mois des patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

Chez les 30 patients suivis pour une hémopathie maligne, il y a eu six décès. Cela correspond à un taux de mortalité de 20% dans cette sous-population. Ce taux est comparable au taux de mortalité dans la population générale de l'étude ( $p = 0,3058$ ).

Chez les 54 patients suivis pour une tumeur solide, il y a eu 22 décès. Cela correspond à un taux de mortalité de 40,7% dans cette sous-population. Ce taux est statistiquement supérieur au taux de mortalité dans la population générale de l'étude ( $p = 0,0045$ ).

### 3.2. Caractéristiques des souches

Sur les 247 souches recueillies, 15 souches n'ont pas pu être typées. Les sérotypes retrouvés majoritairement sont les sérotypes 8, 3 et 19A (figure 21). Les sérotypes des souches responsables des IIP correspondant à des sérotypes contenus dans le vaccin conjugué à 13 valences sont retrouvés dans 57 cas d'infection et ceux compris dans le vaccin à 23 valences correspondent à 162 cas d'infection. Les sérotypes non vaccinaux représentent 70 cas. Ainsi 70% des sérotypes impliqués dans des IIP étaient de sérotype vaccinal (pour le vaccin 23 valences).



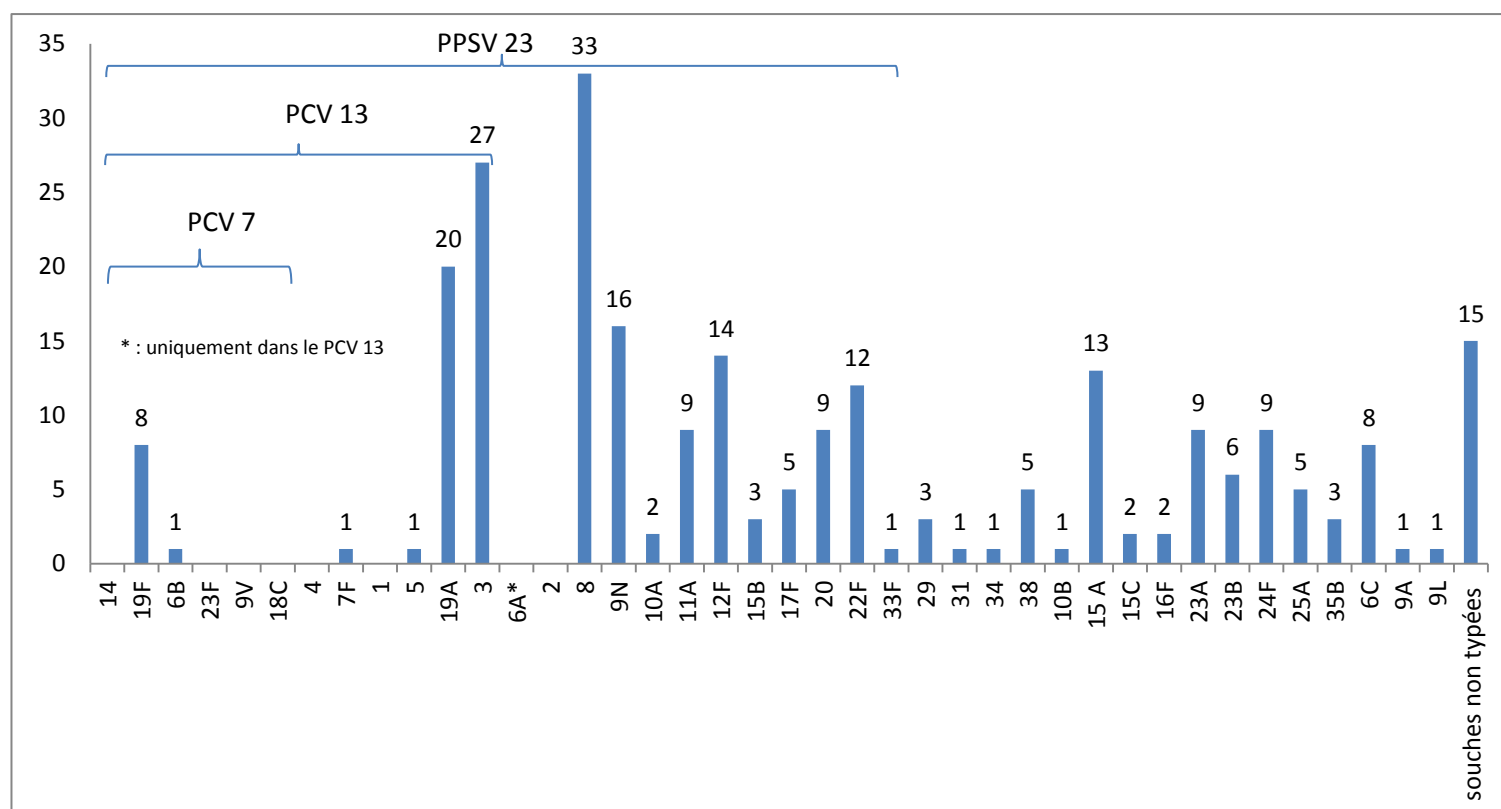


Figure 21 : Répartition globale des sérotypes de pneumocoque chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

L'infection invasive à *S. pneumoniae* a causé le décès du patient dans 22% des cas (54 décès sur la période étudiée). Les sérotypes impliqués dans ces décès sont détaillés dans la figure 22. Dans 15 cas, le décès est lié à une souche présente dans le vaccin conjugué à 13 valences et dans 36 cas le sérotype est présent dans le vaccin à 23 valences. Seize patients sont décédés d'une infection invasive dont le sérotype n'est présent dans aucun vaccin. Le sérotype 19A est responsable du plus grand nombre de décès (10 décès sur la période étudiée).

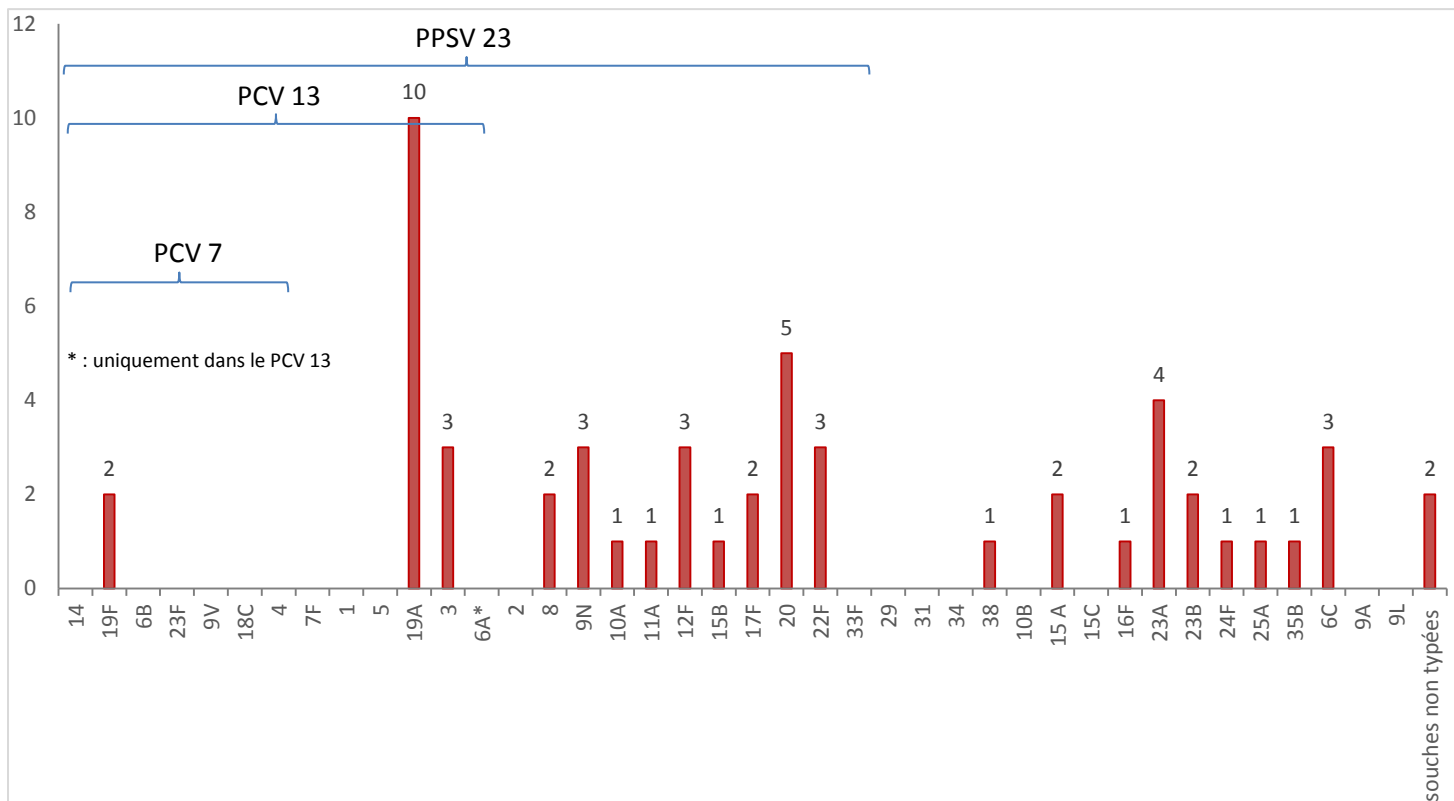


Figure 22 : Répartition des sérotypes de pneumocoque chez les patients décédés de leur IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

### 3.3. Analyse des facteurs de risque des Infections invasives à pneumocoque

La plupart des facteurs identifiés dans la littérature comme étant associés à risque accru d'infections invasives à *S. pneumoniae*. Figuraient sur la fiche de renseignements cliniques de l'étude SIIPA. En reprenant ces fiches et en les complétant avec les dossiers médicaux des patients, certains facteurs de risque apparaissent comme prépondérants parmi la population de l'étude portant sur les centres d'Orléans et de Tours.

Dans 22 cas sur 287 (8,9%), aucun facteur de risque n'a été identifié. Le fait de prendre un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, chimiothérapie, Cellcept ou Prograf) semble être le facteur de risque le plus souvent retrouvé dans les infections invasives à *S. pneumoniae* avec 68 cas (27,5% des cas). Le diabète sucré, une tumeur solide et le tabagisme sont retrouvés dans 65, 54 et 54 cas (26%, 22% et 22% des cas respectivement). Suivent ensuite une pathologie broncho-pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, l'alcoolisme, l'insuffisance coronarienne, une hémopathie maligne, la dénutrition, l'insuffisance rénale chronique, une maladie auto-immune, une hépatopathie chronique, une pathologie neurologique à risque, le VIH, une transplantation solide d'organe, l'asplénie, la drépanocytose et la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les résultats sont présentés dans la figure 23.

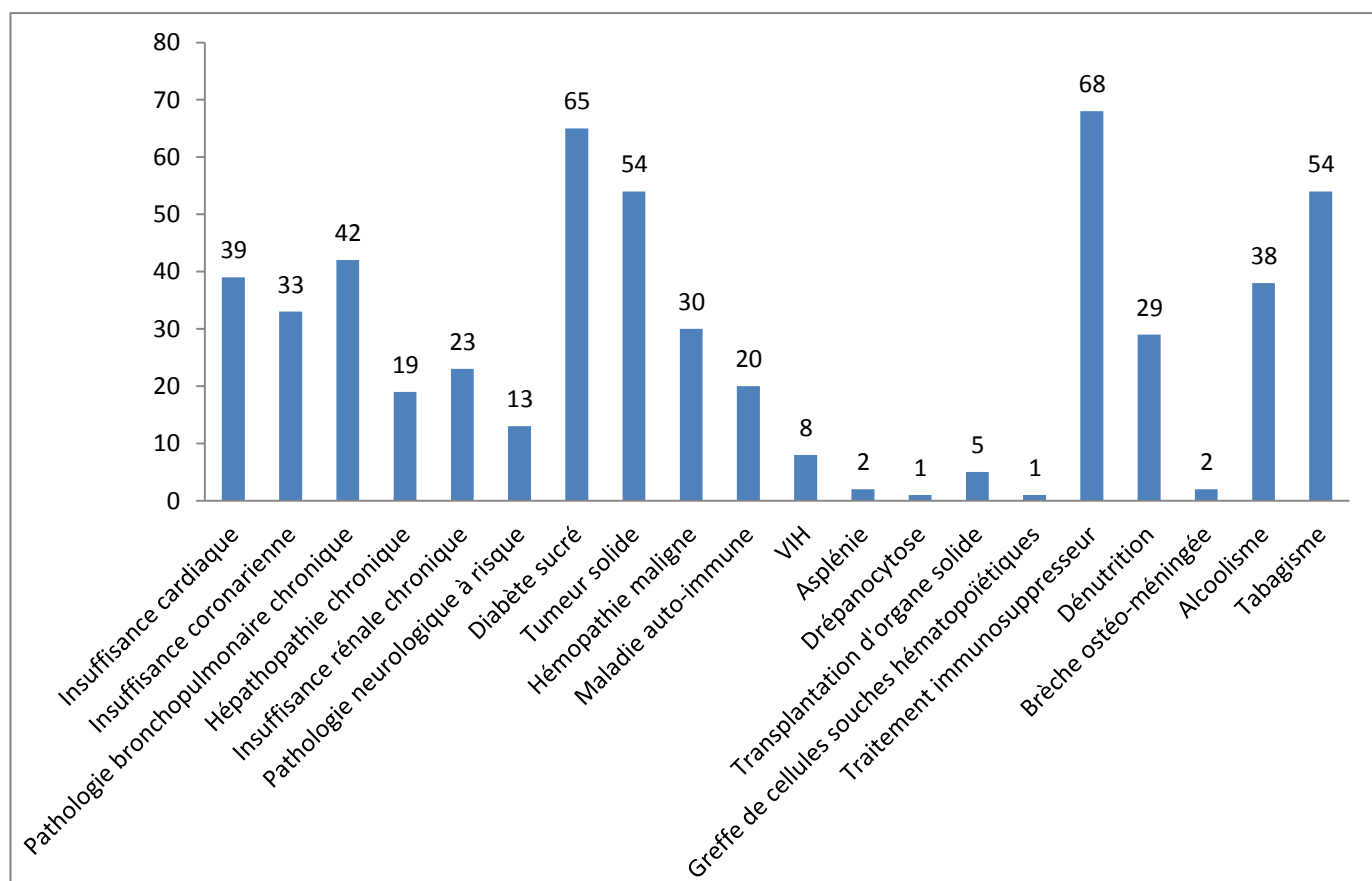


Figure 23 : Facteurs de risque impliqués chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

Parmi les 68 patients qui prennent un traitement immunosuppresseur, dans 49 % des cas, le patient suit uniquement une chimiothérapie (33 patients). Dans 24% des cas, le patient prend à la fois des corticoïdes (indépendamment de la dose) et une chimiothérapie (16 patients). Dans 1% des cas le patient ne prend que des corticoïdes, indépendamment de la dose (9 patients). Cinq patients prennent un traitement immunosuppresseur autre qu'une chimiothérapie ou des corticoïdes (figure 24).

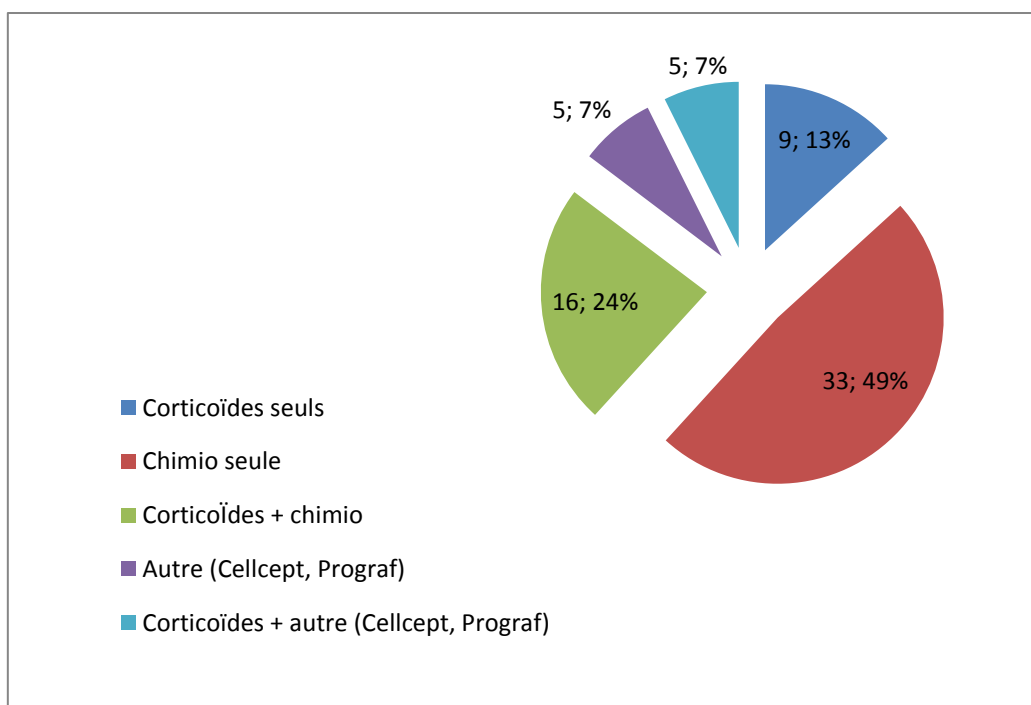


Figure 24 : Détail des traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, chimiothérapie, Cellcept, Prograf) chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

Parmi les 30 patients sous corticoïdes, 23 d'entre eux prennent plus de 20 mg/jour ou ont pris une dose cumulée supérieure à 700 mg d'équivalent prednisone (seuil considéré comme conférant une immunodépression en termes de risque infectieux).

Soixante-six patients sont atteints de diabète sucré (26,7% des malades). Pour 37 d'entre eux, aucune valeur d'HbA1c n'a été retrouvée. Pour les 29 restants, la moitié semble avoir un diabète équilibré avec une hémoglobine glyquée inférieure à 7% (figure 25).

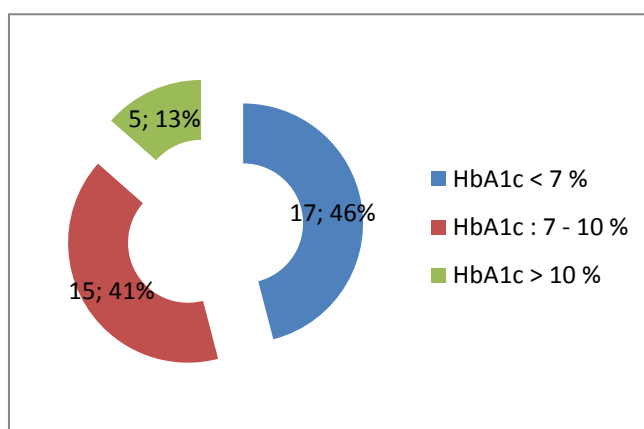


Figure 25 : Répartition des valeurs d'hémoglobine glyquée des patients diabétiques ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

Dans 53 cas, une tumeur solide est retrouvée. Le cancer du poumon est le plus fréquent (11/53 soit 21%) puis le cancer du sein (7/53 cas soit 13%) et les tumeurs du tube digestif bas (6/53 soit 12%). Les différentes tumeurs retrouvées sont détaillées dans la figure 26.

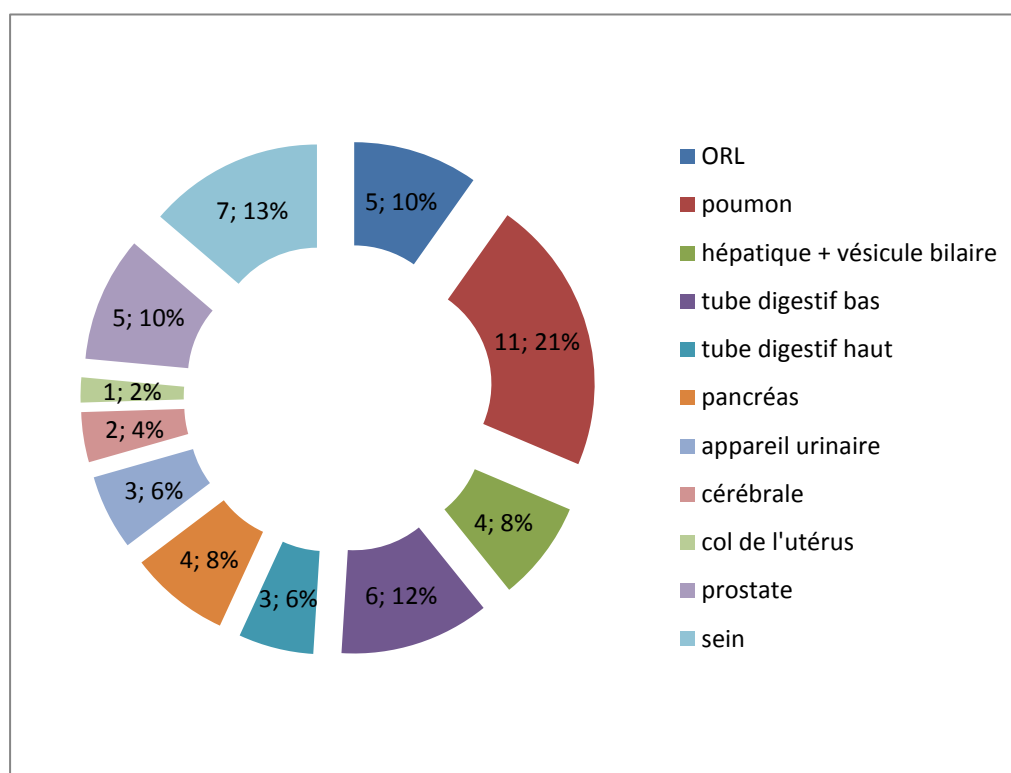


Figure 26 : Répartition des différentes étiologies de tumeurs solides parmi les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

En ce qui concerne les hémopathies malignes, 30 patients sont concernés. Les hémopathies les plus souvent retrouvées sont le myélome multiple (13/30 soit 44%) et la leucémie lymphoïde chronique (9/30 soit 30%). Le reste des hémopathies représente huit cas. Les résultats sont détaillés dans la figure 27.

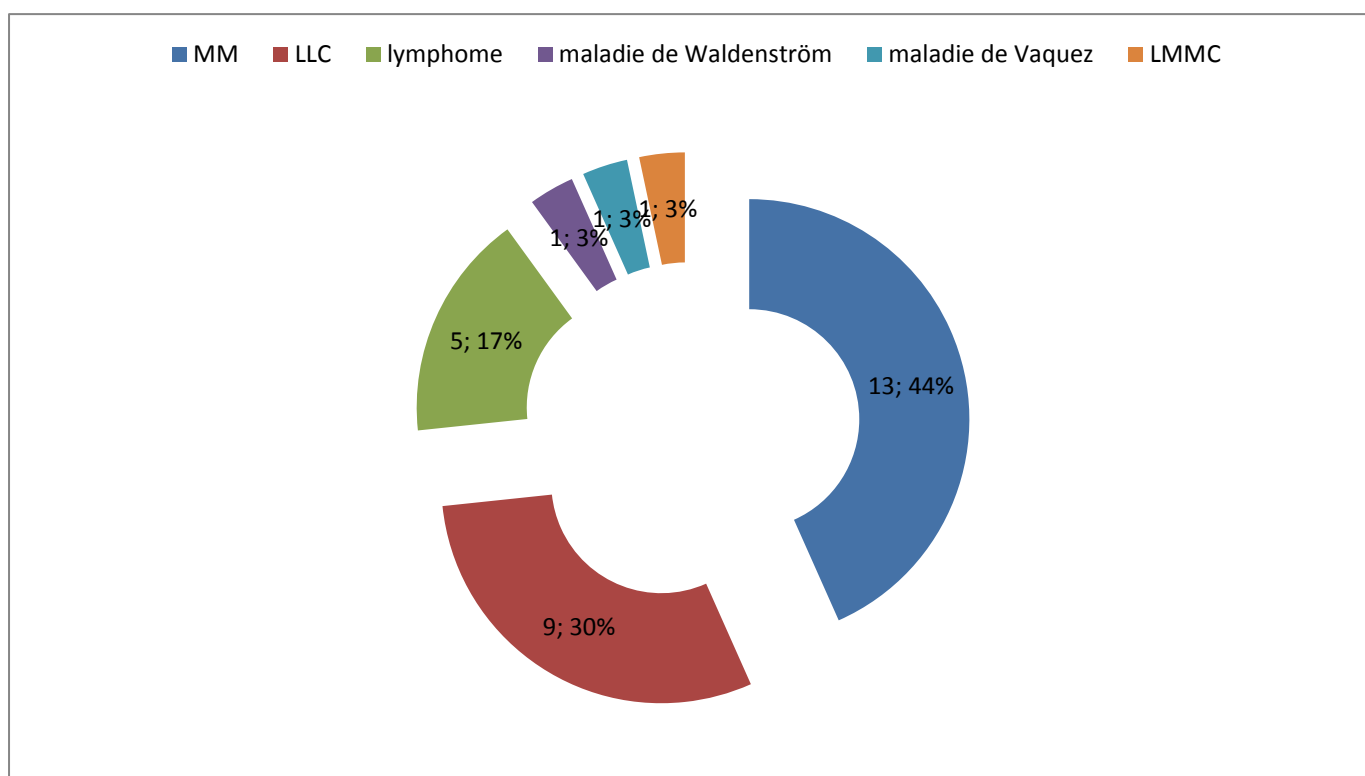


Figure 27 : Répartition des hémopathies malignes chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

Cinquante-quatre patients sont décédés au cours de l'étude. Pour trois d'entre eux, aucun facteur de risque n'a été identifié. Parmi les autres, une tumeur solide et un traitement immunosuppresseur sont les deux facteurs de risque les plus retrouvés (22/54 soit 40,7% et 17/54 soit 31,5% des cas respectivement). Le diabète sucré, la dénutrition et le tabagisme sont les suivants (13/54 soit 24,1%, 12/54 soit 22,2% et 10/54 soit 18,5%). Les résultats sont présentés dans la figure 28.

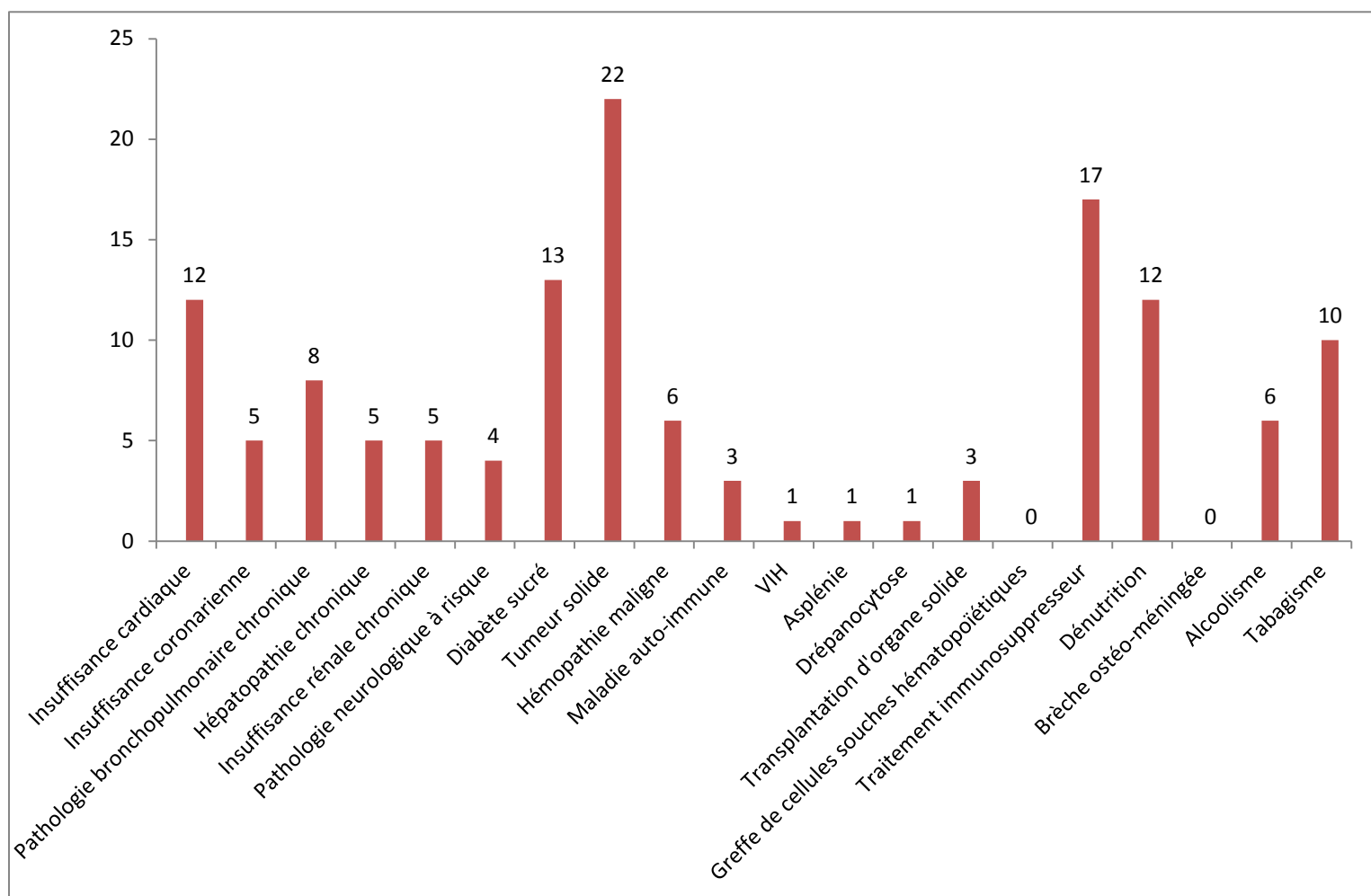


Figure 28 : Facteurs de risque impliqués chez les patients décédés au cours d'une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020

### 3.4. Vaccination

Sur les 247 patients inclus dans l'étude, seulement dix-sept (7 %) étaient vaccinés contre le pneumocoque, 224 ne l'étaient pas et le statut vaccinal n'était pas renseigné pour six d'entre eux (figure 29).

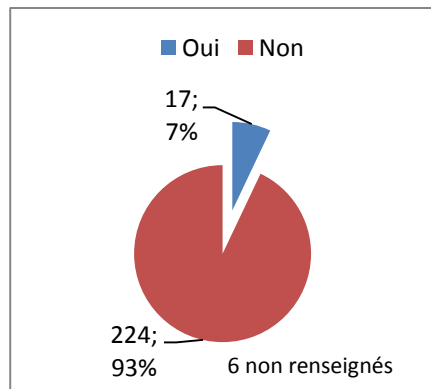


Figure 29 : Proportion de patients vaccinés contre le pneumocoque dans la population de l'étude

Parmi tous les patients, 142 auraient dû bénéficier de la vaccination car leur situation correspondait aux recommandations vaccinales de la Haute Autorité de Santé (57,5% contre 7% qui l'ont vraiment été). Trois patients ont été vaccinés hors indication, 123 n'ont pas reçu le vaccin alors que c'était nécessaire et seulement quatorze patients ont été vaccinés selon les recommandations. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Nombre de patients vaccinés en fonction de l'indication à la vaccination selon les recommandations en vigueur dans la population globale de l'étude

Vaccination/ Indication vaccinale	oui	non	
oui	14	3	17
non	123	101	224
	142	105	247
6 non renseignés	5	1	6

Les patients d'hématologie (suivis pour une hémopathie maligne) et d'oncologie (suivis pour une tumeur solide) qui sont plus à risque de développer une infection invasive à *S. pneumoniae* que la population générale en raison des traitements immunosuppresseurs auxquels ils ont recours (chimiothérapie et corticothérapie), font partie des patients pour qui la vaccination est recommandée. Dans notre étude, 30 patients sont suivis pour une hémopathie maligne et pour 23 d'entre eux la vaccination est recommandée. Seulement trois ont été vaccinés et 20 ne l'ont pas été malgré les recommandations vaccinales. Les résultats sont présentés dans le tableau 9.



**Tableau 9 : Nombre de patients vaccinés en fonction de l'indication à la vaccination selon les recommandations en vigueur dans la population suivie pour une hémopathie maligne**

<b>Vaccination / Indication vaccinale</b>	<b>oui</b>	<b>non</b>	
<b>oui</b>	3	2	5
<b>non</b>	20	5	25
	23	7	30

De la même façon, les patients suivis pour une tumeur solide ne sont pas suffisamment vaccinés au vu des recommandations de la Haute Autorité de santé. Cinquante-quatre patients de notre étude ont pour facteur de risque une tumeur solide. Pour l'un d'entre eux le statut vaccinal n'est pas renseigné. Quarante-quatre d'entre eux sont éligibles à la vaccination mais seulement deux ont reçu le vaccin. Quarante et un n'ont pas été vaccinés alors que c'était indiqué pour ces patients. Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10 : Nombre de patients vaccinés en fonction de l'indication à la vaccination selon les recommandations en vigueur dans la population suivie pour une tumeur solide**

<b>Vaccination / Indication vaccinale</b>	<b>oui</b>	<b>non</b>	
<b>oui</b>	2	1	3
<b>non</b>	41	9	50
	44	10	54
1 non renseigné	1		1

Cinquante-quatre patients sont décédés au cours de l'étude. Pour deux d'entre eux le statut vaccinal n'est pas connu. Selon les recommandations vaccinales, trente-huit d'entre eux auraient dû être vaccinés mais seulement trois l'ont été. Trente-trois patients n'ont pas été vaccinés alors qu'ils auraient dû l'être. Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

**Tableau 11 : Nombre de patients vaccinés en fonction de l'indication à la vaccination selon les recommandations en vigueur parmi les patients décédés au cours de l'étude**

<b>Vaccination / Indication vaccinale</b>	<b>oui</b>	<b>non</b>	
<b>oui</b>	3	0	3
<b>non</b>	33	16	49
	38	16	54
2 non renseignés	2		2

Parmi les 17 patients vaccinés, trois sont décédés de leur infection invasive à *S. pneumoniae*. Les sérotypes impliqués ne sont présents dans aucun des vaccins disponibles sur le marché (23A, 24F et 25A).

### 3.5. Résistance aux antibiotiques

#### 3.5.1. Résistance aux bêta-lactamines

La résistance aux bêta-lactamines a été étudiée entre 2014 et 2019 par l'analyse des CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime en lien avec les recommandations du CASFM-EUCAST (version 2019). La souche est considérée résistante quand la CMI est strictement supérieure à 0,064 mg/L pour la pénicilline G ou strictement supérieure à 0,5 mg/L pour l'amoxicilline et le céfotaxime. Deux souches de l'année 2016 et une souche de l'année 2019 n'ont pas pu être analysées (souches non obtenues en subculture). La résistance aux bêta-lactamines augmente sur la période d'étude, passant de 23,1 % à 31,0 % entre 2014 et 2019 pour la pénicilline G, de 7,7 % à 23,8 % pour l'amoxicilline et de 0 % à 21,4 % pour le céfotaxime. Une progression de la résistance à ces antibiotiques est donc observée au fil des années (figure 30).

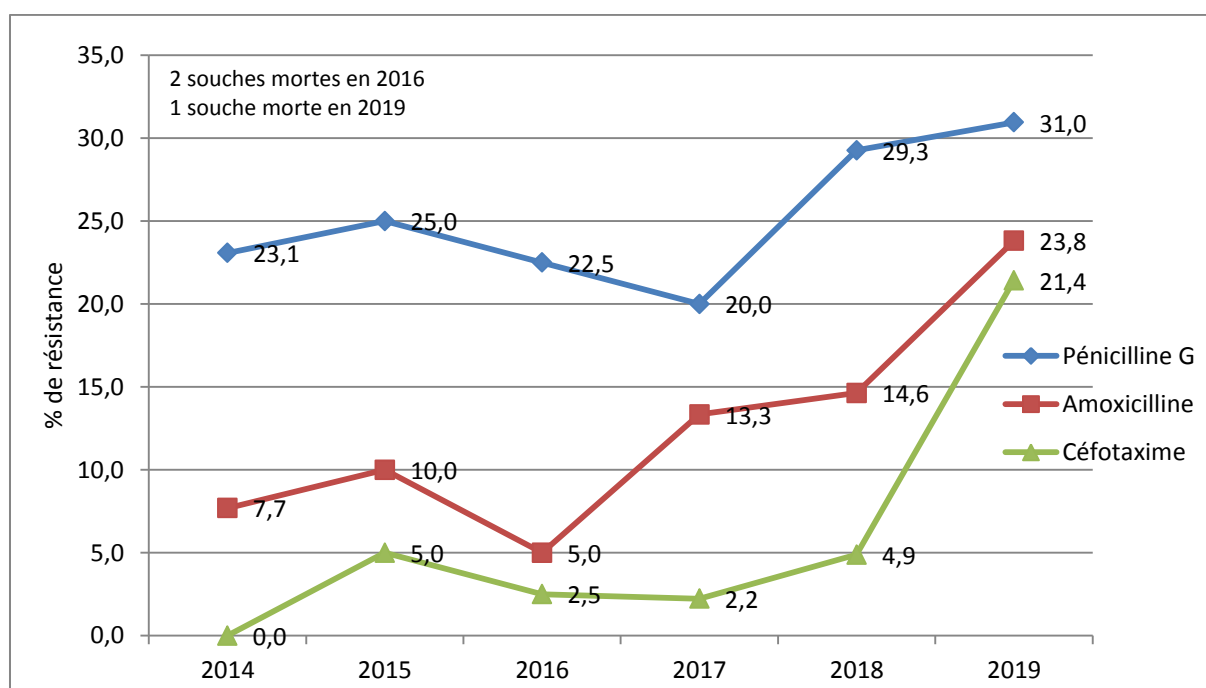


Figure 30 : Evolution du pourcentage de résistance aux bêta-lactamines (I + R) chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2019 (interprétation des valeurs de CMI déterminées par le CNRP en fonction des catégorisations du CASFM pour les souches invasives de pneumocoque)

Cinquante-six souches sont résistantes à la pénicilline G et vingt-neuf sont résistantes à l'amoxicilline. Le principal sérotype retrouvé dans la résistance à la pénicilline G et à l'amoxicilline est le sérotype 19A (14 et 8 souches résistantes respectivement). Sur les 15 souches résistantes au céfotaxime, les sérotypes 11A et 15A semblent être les plus résistants (4 souches résistantes), suivis par le sérotype 19F (3 souches résistantes). Les résultats sont détaillés dans la figure 31.

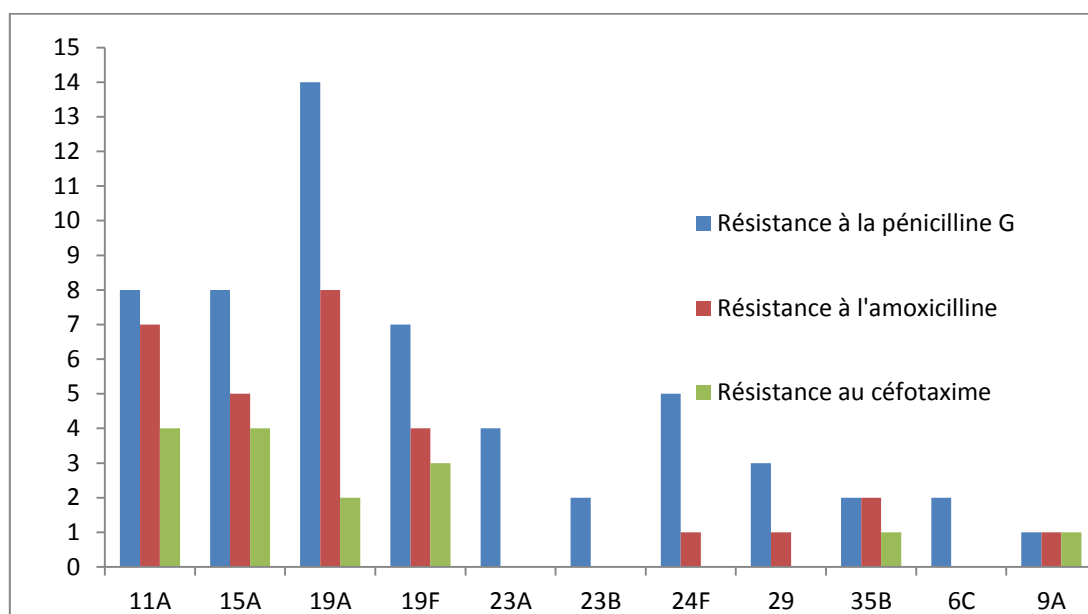


Figure 31 : Répartition des sérotypes de pneumocoque parmi les souches résistantes aux bêta-lactamines retrouvées chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2019 (interprétation des CMI déterminées par le CNRP en fonction des catégorisations du CASFM pour les souches invasives de pneumocoque)

### 3.5.2. Résistance aux macrolides

La résistance aux macrolides a été étudiée entre 2014 et 2019 par l'analyse du diamètre d'inhibition autour d'un disque d'érythromycine directement corrélé à la CMI de l'érythromycine en lien avec le CASFM-EUCAST (version 2021). La souche est considérée résistante quand le diamètre est strictement inférieur à 19 mm. Si le diamètre de l'érythromycine est supérieur à 22 mm, la souche peut être considérée comme sensible à l'azithromycine, à la clarithromycine et à la roxithromycine. La résistance à l'érythromycine est stable sur la période étudiée, autour de 23% (figure 32).

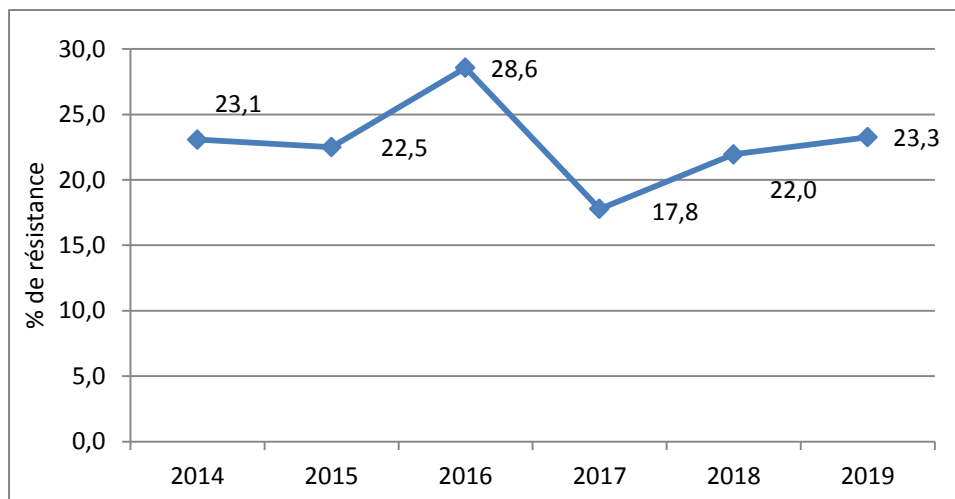


Figure 32 : Evolution du pourcentage de résistance aux macrolides chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2019 (interprétation des valeurs de CMI déterminées par le CNRP en fonction des catégorisations du CASFM pour les souches invasives de pneumocoque)

### 3.5.3. Résistance aux quinolones

La résistance aux quinolones a été étudiée entre 2014 et 2019 par l'analyse du diamètre d'inhibition autour d'un disque de norfloxacine directement corrélé à la CMI à la norfloxacine en lien avec le CASFM-EUCAST (version 2019). La souche est considérée comme résistante si le diamètre est strictement inférieur à 10 mm. La norfloxacine sert de dépistage pour deux autres quinolones. Si le diamètre de la norfloxacine est supérieur ou égal à 10 mm, la souche peut être catégorisée comme sensible à la lévofloxacine à forte posologie et sensible à la moxifloxacine à posologie standard.

La résistance à la norfloxacine est faible. Parmi les 247 souches analysées dans notre étude entre 2014 et 2019, 239 étaient résistantes (2,4 %). Au cours des années 2014, 2015, 2017 et 2018, aucune résistance n'a été observée. Au cours de l'année 2016, trois souches sur 42 étaient résistantes (7,1 %) et au cours de l'année 2019 une souche sur 53 était résistante (1,9 %). La proportion de souches résistantes semble varier en fonction des années mais en tenant compte du nombre de souches impliquées, la résistance à la norfloxacine reste faible.

### 3.6. Comparaison des données recueillies avec les données nationales

Les données nationales collectées au cours de l'étude SIIPA entre 2014 et 2017 ont fait l'objet d'une publication par Danis *et al.* en 2019. Notre étude porte sur les centres de Tours et d'Orléans durant trois années supplémentaires (2014 – 2020) et a été comparée aux données nationales (tableau 12). Globalement, les populations sont comparables. Les sérotypes retrouvés en cas de décès différent (le sérotype 10A responsable de décès dans l'étude nationale n'est pas retrouvé à Tours et Orléans).

	<b>Danis <i>et al.</i></b>	<b>Recueil thèse Centre Val de Loire</b>
Période d'étude	2014 - 2017	2014 - 2020
Nombre de cas	908	247
Age médian (en années)	71	70
Proportion d'hommes (en %)	53	58
Proportion d'admission en réanimation (en %)	31	35
Durée médiane de séjour en réanimation (en jours)	5	5
Proportion de pneumopathie associée (en %)	74	80
Mortalité (en %)	22	22
Vaccination contre le pneumocoque (en %)	10	7
Sérotypes retrouvés en cas de décès	10A, 23A, 19F, 24F, 20, 19A, 11	19A, 20, 23A, 3, 9N, 12F, 22F, 6C

#### 4. Discussion

En 2018, les infections invasives à pneumocoque hors méningite s'élevaient à 5773 cas (données Epibac). Elles font l'objet d'une surveillance nationale grâce à la collaboration entre le réseau Epibac de Santé Publique France, les ORP, l'InVS et le CNRP. L'étude SIIPA a été mise en place en 2014 dans le but de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques de ces infections ainsi que d'évaluer l'évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent en fonction des facteurs de risque et des formes cliniques. Ce travail de thèse a pour but d'analyser et de compléter les données de SIIPA recueillies entre le 18 juin 2014 et le 26 octobre 2020 dans les centres de Tours et Orléans et de les comparer avec les données nationales.

La fiche de renseignements cliniques de l'étude SIIPA est volontairement réduite à une page dans le but de limiter le temps consacré à son remplissage. Cela pose le problème du niveau de détail de certaines informations obtenues. Un recueil de données

complémentaires a donc été réalisé à partir des dossiers patients informatisés et des dossiers microbiologiques. Les données microbiologiques des laboratoires de bactériologie du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans ont pu être collectées à partir des systèmes d'information des laboratoires. En revanche, les services cliniques n'utilisaient pas tous le dossier médical informatisé, particulièrement au CHR d'Orléans. Le tableur Excel a été complété avec les données disponibles mais elles doivent être prises en compte avec prudence en raison du potentiel manque informations disponibles.

Les données de l'étude SIIPA collectées au niveau national entre 2014 et 2017 ont fait l'objet d'une publication par Danis *et al.* en 2019 dans la revue *Open Forum Infectious Disease*<sup>2</sup>. Les auteurs rapportent 908 cas d'infections invasives à pneumocoque hors méningites avec un âge médian de 71 ans et une proportion d'homme de 53%. Trente et un pourcent des patients ont été admis en réanimation avec une durée de séjour médiane de cinq jours. Une pneumopathie était associée dans 74% des cas et le taux de décès s'élevait à 22% (201/908). La répartition des sérotypes était la suivante : 30% de sérotypes inclus dans le vaccin conjugué à treize valences, 42% de sérotypes inclus dans le vaccin non conjugué à vingt-trois valences mais non inclus dans le vaccin conjugué à treize valences et 28% de sérotypes non vaccinaux. Les sérotypes les plus fréquemment retrouvés étaient les sérotypes 3 (15%), 8 (9%), 22F (8%) et 19A (7%). La résistance à la pénicilline G concernait 20% des souches.

En comparaison, les données collectées au cours de notre étude rapportent un âge médian de 70 ans, une proportion de 58% d'hommes, 35% d'admission en réanimation avec une durée médiane de séjour de deux jours, une pneumopathie associée dans 80% des cas et une mortalité de 22%. La répartition des sérotypes est la suivante : 24,6% de sérotypes inclus dans le vaccin conjugué à treize valences, 45,3% de sérotypes inclus dans le vaccin non conjugué à vingt-trois valences mais non inclus dans le vaccin conjugué à treize valences et 30,2% de sérotypes non vaccinaux. Les sérotypes les plus fréquemment retrouvés sont les sérotypes 8 (14,2%), 3 (11,6%) et 19A (8,6%). Le sérotype 22F arrive en septième position (5,2%). La résistance à la pénicilline G concerne 25,3% des souches.

L'analyse des résistances aux bêta-lactamines chez les patients ayant contracté une IIP à Tours et Orléans entre 2014 et 2020 semble montrer une augmentation de la résistance en

sur la période étudiée alors que les données du CNRP montrent une augmentation jusqu'en 2018 mais une légère diminution en 2019 (figure 33). D'après les données du CNRP la résistance à la pénicilline G semble stable depuis 2014 avec une légère diminution en 2019 (22 % de résistance) alors que les données de Tours et Orléans laissent penser à une augmentation en 2018 et 2019 (29,3 % et 31 % de résistance respectivement versus 20 % en 2017). Pour l'amoxicilline la tendance est comparable jusqu'en 2018 mais elle diffère en 2019 (augmentation de 14,6 à 23,8 % à Tours et Orléans et diminution à 10 % pour le CNRP). L'écart est encore plus important avec le céfotaxime : passage de 4,9 à 21,4 % entre 2018 et 2019 à Tours et Orléans pour 7 % de résistance d'après les données nationales). De plus le taux de résistance aux bêta-lactamines en 2019 semble plus élevé de façon générale à Tours et Orléans (31 % versus 22 % pour la pénicilline G, 23,8 % versus 10 % pour l'amoxicilline et 21,4 % versus 7 % pour le céfotaxime). Il faut cependant tenir compte du nombre de souches étudiées dans chacun des cas. En 2019, cela représentait 1124 souches pour le CNRP (355 isolées de méningites et 769 isolées à partir de bactériémies isolées) et 42 souches pour les données collectées au cours de SIIPA à Tours et Orléans.

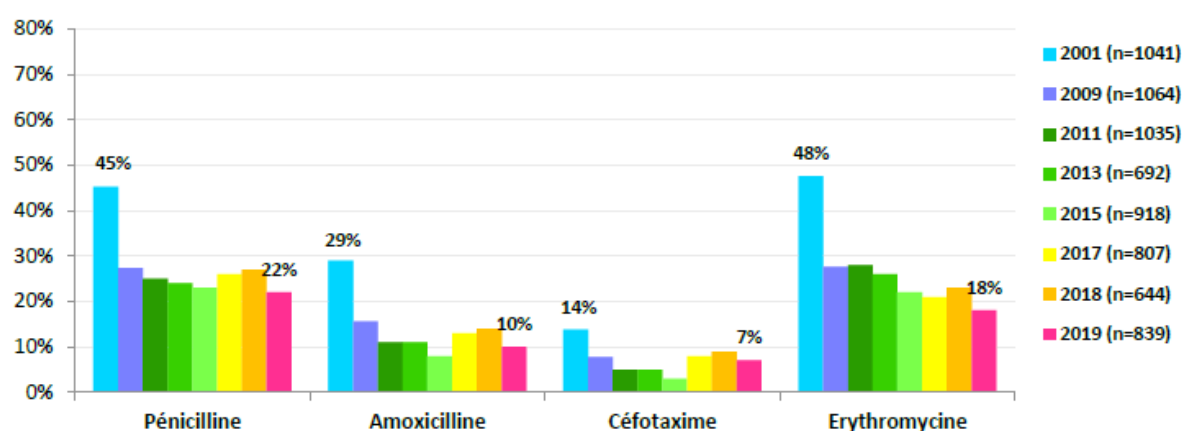


Figure 33 : Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2019 (données du CNRP).

Au vu de l'âge médian élevé et des comorbidités des patients inclus dans notre étude (tumeurs solides malignes, hémopathies malignes, pathologies cardiaques), la proportion de patients hospitalisés en réanimation est à interpréter avec prudence. Elle serait peut-être plus élevée dans une population plus jeune et en meilleure santé, certains patients ont sans doute été récusés en raison de leur âge et de leurs comorbidités.

L'immunodépression qui est un facteur de risque reconnu des infections invasives à *S. pneumoniae* est ici important. Un traitement immunosuppresseur (68 patients), une tumeur solide (54 patients) ou une hémopathie maligne (30 patients) sont retrouvés en première, troisième et neuvième position en termes de fréquence dans notre étude. Ces résultats sont en accord avec une étude publiée en 2015 par Sangil *et al.* Dans cette étude prospective, observationnelle et multicentrique menée entre 1999 et 2014 dans le district de Terrassa en Espagne (province de Barcelone), 799 cas d'infections invasives à pneumocoque (méningites, bactériémies et infections de liquides habituellement stériles) ont été rapportées<sup>35</sup>. Les souches ont pu être sérotypées dans 694 d'entre elles. Certains patients ont été placés dans le groupe « immunodéprimés » selon les critères suivants : chimiothérapie anti-cancéreuse, traitement immunosuppresseur pour maladie auto-immune, biothérapie, traitement corticoïde systémique au long cours (plus de 20 mg d'équivalent prednisone par jour pendant au moins quinze jours), hémodialyse, neutropénie ou infection par le VIH. Ce groupe correspond à 28,5% des patients de l'étude. Il est décrit qu'il y a plus de bactériémies sans point d'appel infectieux dans le groupe des immunodéprimés par rapport à la population générale de l'étude. Les infections sont également plus sévères et la mortalité plus élevée (24% vs 9%,  $p < 0,001$ ). Les sérotypes présents dans le vaccin conjugué à treize valences sont également très souvent retrouvés (56,6% des souches correspondent à des sérotypes retrouvés dans le vaccin).

Parmi les hémopathies malignes, le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique sont retrouvés dans 44% des cas et 30% des cas respectivement. Le taux de mortalité dans ce groupe n'est pas plus élevé que dans la population générale mais ces deux pathologies semblent conférer un risque plus élevé de développer une infection invasive à pneumocoque. Les observations faites à partir des données de notre étude vont dans le sens d'une publication d'Andersen *et al.* en février 2021 qui décrit un risque de faire une infection invasive à pneumocoque 39 fois supérieur chez les patients atteints d'une hémopathie maligne, en particulier les myélomes, les leucémies aiguës lymphoblastiques et les leucémies lymphoïdes chroniques<sup>36</sup>. Comme dans l'étude citée dans le paragraphe précédent, cette étude montre une diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque par des sérotypes vaccinaux après l'introduction du vaccin conjugué dans les programmes de



vaccination chez les enfants (baisse annuelle de 3,5% des infections invasives chez l'adulte)<sup>35,36</sup>.

Enfin, une étude observationnelle sur les infections invasives à pneumocoque chez l'adulte a été menée entre 2000 et 2004 dans la province d'Alberta au Canada. Elle montre une augmentation significative du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque chez l'adulte en cas de cancer du poumon ( $p < 0,001$ ) ou de myélome multiple ( $p < 0,001$ ) par rapport à la population générale<sup>37</sup>. Une augmentation plus modeste est décrite en cas de leucémie lymphoïde chronique, de leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique et de Lymphome Hodgkinien ou non-Hodgkinien.

En résumé, les patients suivis pour une hémopathie maligne ou une tumeur solide ou un risque plus élevé de contracter une infection invasive. S'ajoute à cela un taux de mortalité plus élevé dans le mois suivant l'infection chez les patients suivis pour une tumeur solide par rapport à la population générale de notre étude ( $p = 0,0045$ ). La vaccination est un outil primordial dans la prévention de ces infections.

Bien que comparable aux données nationales, le taux de vaccination reste faible. En effet, 57,5% des patients auraient dû être vaccinés selon les recommandations vaccinales en vigueur et seulement 7 % l'ont vraiment été.

Parmi les 232 souches qui ont pu être sérotypées, 162 d'entre elles appartiennent à un sérotype compris dans un vaccin (69,8% des souches). En cas de schéma vaccinal complet (une dose de vaccin conjugué à 13 valences et une dose de vaccin non conjugué à 23 valences au moins huit semaines après), une protection vaccinale pourrait être espérée. Parmi les personnes vaccinées, les schémas de vaccination ne sont pas connus donc l'interprétation des données est à faire avec prudence. Le vaccin à sept valences n'étant plus utilisé, il peut être imaginé que les patients dits « vaccinés contre le pneumocoque » ont au moins reçu une dose de vaccin conjugué à treize valences. Un échec vaccinal peut être envisagé lorsque la souche isolée de sérotype contenu dans le vaccin conjugué à 13 valences. Cela concerne quatre patients (deux sérotypes 3, un sérotype 19F et un sérotype 19A). Ne sachant pas si les schémas de vaccination étaient complets, il n'est pas possible d'interpréter les résultats pour les sérotypes du vaccin à vingt-trois valences.

Un essai clinique prospectif randomisé contrôlé aux Pays-Bas incluant plus de 84 000 patients de plus de 65 ans a permis d'évaluer l'efficacité de la vaccination par le vaccin conjugué à 13 valences chez les patients adultes en population générale sans comorbidité. Les résultats publiés par Bonten *et al.* en 2015 dans le *New England Journal of Medicine* montrent une protection contre les infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal dans les cinq ans suivant la vaccination dans 75% des cas<sup>38</sup>.

La vaccination étant efficace pour protéger les patients contre les infections invasives à pneumocoque, il est légitime de se demander pourquoi elle est aussi faible chez les patients identifiés comme à risque. Une étude australienne conduite entre 2010 et 2017 auprès de médecins généralistes a permis d'estimer la proportion de patients de plus de 65 ans vaccinés contre le pneumocoque<sup>39</sup> (la vaccination y est recommandée pour toutes les personnes de plus de 65 ans et est prise en charge par la sécurité sociale). Cette étude montre que 35 % des patients de plus de 65 ans ont reçu au moins une dose de vaccin conjugué à treize valences. Cette proportion monte à 69 % chez les patients régulièrement suivis qui consultent leur médecin généraliste au moins une fois par an. En Angleterre, la généralisation de la vaccination chez les enfants par le vaccin conjugué à treize valences a permis une réduction globale de 50 % des infections invasives à pneumocoque, notamment grâce à une réduction significative des sérotypes vaccinaux mais la proportion de sérotypes non vaccinaux augmente<sup>40</sup>. Cela peut laisser penser que les bénéfices du programme de vaccination et de l'immunité collective ont déjà atteint leur maximum. Il devient nécessaire d'envisager de nouveaux vaccins.

En France, il n'y a pas de recommandation de vaccination contre le pneumocoque uniquement fondée sur l'âge chez l'adulte. Ce sont les comorbidités qui la conditionnent. En comparaison, avec un taux de mortalité de l'ordre de 0,1%, la grippe saisonnière fait 10 000 à 30 000 morts par an et le taux de vaccination est également très faible (29 % de vaccination dans la population étudiée, 67 patients vaccinés et 16 non renseignés). Le pneumocoque a un taux de mortalité plus élevé mais touche beaucoup moins de patients (5773 bactériémies en 2018 avec un taux de mortalité autour de 20 % d'après les données Epibac). Il est possible de supposer que les médecins ne sont pas assez sensibilisés à la vaccination contre la grippe et le pneumocoque. De plus, les données montrent que 82 % des patients ont consulté un médecin dans l'année précédant leur infection invasive à

pneumocoque. Cela renforce l'idée que les médecins ne proposent pas suffisamment la vaccination. En 2017, une pénurie de vaccin non conjugué à vingt-trois valences a eu lieu. Une note de décembre 2017 de la HAS évoque la possibilité que cette rupture d'approvisionnement puisse être à l'origine d'une méfiance de la population envers la vaccination<sup>24</sup>.

Un nouveau vaccin conjugué à vingt valences va prochainement être disponible. Il s'agit du Prevenar 20 commercialisé par le laboratoire Pfizer. Il a été approuvé par la FDA le 8 juin 2021 pour les adultes de plus de dix-huit ans et son autorisation européenne de mise sur le marché est en cours d'approbation par l'EMA (European Medicines Agency). Il comporte sept sérotypes supplémentaires par rapport au Prevenar 13 : les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F et 33F. Ces sérotypes sont impliqués dans 25,9 % (64/247) des cas d'IIP à Tours et Orléans sur la période 2014-2020 et sont responsables de 20,3 % des décès (11/54).

## 5. Conclusion

Les infections invasives à pneumocoque sont relativement fréquentes (6547 cas au cours de l'année 2018). Dans 89,4% des cas il s'agit d'une bactériémie sans méningite. Le taux de mortalité se situe autour de 20% et l'incidence augmente avec l'âge dans la population générale. Une surveillance de ces infections existe grâce à différents réseaux d'hôpitaux et de laboratoires en France. L'étude nationale SIIPA cherche à identifier des facteurs de risque impliqués dans la survenue des infections invasives à pneumocoque. Elle permet également la caractérisation des souches impliquées (sérotypage, profil de résistance) et le suivi de la couverture vaccinale. Ce travail de thèse avait pour but de s'intéresser plus particulièrement aux données collectées dans les sites de Tours et d'Orléans entre 2014 et 2020.

Il a été mis en évidence que les données de la région Centre Val de Loire sont comparables aux données nationales. Un traitement immunosuppresseur, le diabète sucré non équilibré par un régime alimentaire seul et la présence d'une tumeur solide semblent être les trois facteurs de risque les plus souvent retrouvés. Il existe un taux de mortalité plus élevé chez les patients suivis pour une tumeur solide par rapport à la population générale ( $p = 0,0045$ ). Certains sérotypes sont plus souvent retrouvés que d'autres (sérotypes 8, 3 et 19A) et 69,8% des infections invasives à pneumocoque chez l'adulte dans la région Centre

sont dus à un sérotype présent dans un des vaccins disponibles en France. La résistance à la pénicilline G est semblable à celle des données nationales.

La couverture vaccinale est très insuffisante chez les personnes à risque (7% de vaccination parmi les patients qui ont développé une infection invasive à pneumocoque entre 2014 et 2020 à Tours et Orléans alors que 57,5% auraient dû l'être). Pour rappel le schéma vaccinal complet chez l'adulte se compose d'une injection de vaccin conjugué 13-valent puis d'une injection de vaccin polysaccharidique 23-valent à huit semaines d'intervalle.

Compte-tenu du taux de mortalité élevé et de la proportion de sérotypes vaccinaux retrouvés, des efforts sont nécessaires quant à la prévention des infections invasives à pneumocoque, notamment par la vaccination. Il a été montré que 82% des patients ont consulté un médecin dans l'année qui a précédé leur infection invasive à pneumocoque. Les médecins généralistes et spécialistes sont en première ligne pour proposer la vaccination aux patients à risque.

La poursuite de la surveillance nationale des infections invasives est également importante car elle permet d'identifier de nouvelles populations à risque, de suivre l'évolution des sérotypes et d'adapter la politique vaccinale et la composition des vaccins à venir. Le sérotype 8 qui est responsable de 16% des infections invasives (méningites et bactériémies) chez l'adulte de plus de 15 ans en 2019 (données du CNRP) et qui n'était pas présent dans le vaccin conjugué 13-valent est d'ailleurs présent dans le nouveau vaccin conjugué 20-valent.

## Références bibliographiques

1. Santé publique France. Bulletin de santé publique Epibac : surveillance des infections invasives bactériennes. Published online November 2019.
2. Danis K, Varon E, Lepoutre A, et al. Factors Associated With Severe Nonmeningitis Invasive Pneumococcal Disease in Adults in France. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(12):ofz510. doi:10.1093/ofid/ofz510
3. Varon E. Rapport d'activité du CNR Pneumocoque. Published online 2020:84.
4. Patterson MJ. Streptococcus. In: Baron S, ed. *Medical Microbiology*. 4th ed. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
5. Sadowy E, Hryniewicz W. Identification of *Streptococcus pneumoniae* and other Mitis streptococci: importance of molecular methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2247-2256. doi:10.1007/s10096-020-03991-9
6. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(4):288-301. doi:10.1038/nrmicro1871
7. Paton JC, Trappetti C. *Streptococcus pneumoniae* Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2). doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0019-2018
8. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal Relationships between Invasive and Carriage *Streptococcus pneumoniae* and Serotype- and Clone-Specific Differences in Invasive Disease Potential. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1424-1432. doi:10.1086/374624
9. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):100-121. doi:10.1086/313608
10. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EAM, et al. Association of Serotype with Risk of Death Due to Pneumococcal Pneumonia: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2010;51(6):692-699. doi:10.1086/655828
11. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(6):355-367. doi:10.1038/s41579-018-0001-8
12. Brooks LRK, Mias GI. *Streptococcus pneumoniae*'s Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol*. 2018;9:1366. doi:10.3389/fimmu.2018.01366
13. Loughran AJ, Orihuela CJ, Tuomanen EI. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2). doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0004-2018
14. Muley VA, Ghadage DP, Yadav GE, Bhore AV. Study of Invasive Pneumococcal Infection in Adults with Reference to Penicillin Resistance. *J Lab Physicians*. 2017;9(1):31-35. doi:10.4103/0974-2727.187918

15. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005;192(3):377-386. doi:10.1086/431521
16. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al. The Influence of Chronic Illnesses on the Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Adults. *J Infect Dis.* 2005;192(3):377-386. doi:10.1086/431521
17. van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2018;24:89-100. doi:10.1016/j.tmaid.2018.05.016
18. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes. Published online March 10, 2017.
19. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet.* 2005;365(9459):579-587. doi:10.1016/S0140-6736(05)17907-0
20. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Eight European Countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2903-2913. doi:10.1128/AAC.49.7.2903-2913.2005
21. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Eight European Countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(7):2903-2913. doi:10.1128/AAC.49.7.2903-2913.2005
22. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Médecine Mal Infect.* 2011;41(5):221-228. doi:10.1016/j.medmal.2010.10.001
23. Haute Autorité de Santé. Fiche mémo otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois. Published online November 2016.
24. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre les infections à pneumocoque en contexte de pénurie de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent. Published online December 2017:15.
25. calendrier\_vaccinal\_300421.pdf. Accessed July 8, 2021. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_300421.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_300421.pdf)
26. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendriers des vaccinations et recommandations vaccinale 2021. Published online April 2021.
27. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre les infections à pneumocoque dans un contexte de pénurie de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent. December 2017.
28. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine.* 2015;33(46):6178-6185. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.015
29. Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001–2012. *Vaccine.* 2015;33(2):359-366. doi:10.1016/j.vaccine.2014.11.011

30. Song JY, Choi JY, Lee JS, et al. Clinical and economic burden of invasive pneumococcal disease in adults: a multicenter hospital-based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:202. doi:10.1186/1471-2334-13-202
31. Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine*. 2010;28(31):4955-4960. doi:10.1016/j.vaccine.2010.05.030
32. Cofer CF des E en R. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. :24.
33. Stuck AE, Minder CE. Risk of Infectious Complications in Patients Taking Glucosteroids. *Felix J*. 1989;11(6).
34. Dussauze H, Bourgault I, Doleris LM, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases. *Rev Médecine Interne*. 2007;28(841-851). doi:10.1016/j.revmed.2007.05.030
35. Sangil A, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, et al. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in adults with focus on the immunosuppressed. *J Infect*. 2015;71(4):422-427. doi:10.1016/j.jinf.2015.07.004
36. Andersen MA, Niemann CU, Rostgaard K, et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nationwide 16-Year Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;72(3):463-471. doi:10.1093/cid/ciaa090
37. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ, Group the S. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect*. 2010;138(12):1804-1810. doi:10.1017/S0950268810000919
38. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>. doi:10.1056/NEJMoa1408544
39. Frank O, De Oliveira Bernardo C, González-Chica DA, Macartney K, Menzies R, Stocks N. Pneumococcal vaccination uptake among patients aged 65 years or over in Australian general practice. *Hum Vaccines Immunother*. 2020;16(4):965-971. doi:10.1080/21645515.2019.1682844
40. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535-543. doi:10.1016/S1473-3099(15)70044-7

# Annexes

## Annexe 1 : Fiche de renseignements cliniques de l'étude SIIPA

### Surveillance des infections invasives à pneumocoque (SIIP) de l'adulte Questionnaire clinique

A compléter et à retourner à : CIC Limoges,  
télécopie : 05 55 05 80 57 / eliza.munteanu@chu-limoges.fr

Code Centre : \_\_\_\_\_ Nom centre : \_\_\_\_\_ Code dossier ORP : \_\_\_\_\_  
Date admission (JJ-MM-AA) : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ = N° de souche du centre coordinateur

#### Provenance du patient

- Département de domicile : \_\_\_\_
- Lieu d'origine : ☐ domicile ☐ institution ☐ SDF

#### Présentation clinique (plusieurs réponses possibles)

- Site(s) d'infection(s) : ☐ Pneumonie ☐ Pleurésie
- ☐ Bactériémie isolée (Pas de site d'infection identifié)
- ☐ Autre site d'infection *Si autre, préciser :* \_\_\_\_\_

#### Prise en charge, gravité, évolution

- Sepsis grave ☐ Oui ☐ Non
- Syndrome de choc : ☐ Oui ☐ Non
- Ventilation assistée y compris VMI/ECMO : ☐ Oui ☐ Non
- Si oui, nombre de jours de VA :* \_\_\_\_
- USI (réanimation ou USC) : ☐ Oui ☐ Non
- Si oui, Nombre de jours en USI/USC :* \_\_\_\_
- Décès pendant le séjour : ☐ Oui ☐ Non
- Si oui, date du DC :* \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Destination : ☐ domicile ☐ institution
- Si institution, ☐ EHPAD ☐ autre étab. non hosp. ☐ SSR*
- ☐ autre étab. hospitalier ☐ autre
- Date de sortie : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Vaccination grippe, pneumocoque

- Modalité de recueil : ☐ Carnet vaccination ☐ Dossier médical hop. ☐ Dossier médical MG ☐ Le patient
- Vaccination anti-pneumococcique ☐ Oui ☐ Non
- Si oui préciser le ou les vaccins, en cochant :*
- ☐ Prevenar 7 ☐ Prevenar 13 ☐ Pneumo 23
- Vaccination grippe : ☐ Oui ☐ Non
- Si oui : mois \_\_\_\_ année : \_\_\_\_*

#### ATCD de prise en charge

- Le patient a-t-il consulté ou été hospitalisé dans les 12 mois précédents ? : ☐ Oui ☐ Non *Si oui préciser :*
- ☐ Consultation MG ☐ Consultation spécialiste
- ☐ Hospitalisation ☐ Centre de soins
- ALD ? : ☐ Oui ☐ Non *Si oui, indiquer la (les)quelle(s) en clair :* \_\_\_\_\_

#### Facteurs de risque (voir les définitions au verso)

- Aucun facteur de risque : ☐
- Insuffisance cardiaque : ☐
- Insuffisance coronarienne : ☐
- Pathologie broncho-pulmonaire chron. : ☐
- Si oui, préciser : ☐ Emphysème ☐ BPCO ☐ Asthme sévère ☐ autre, préciser : \_\_\_\_\_*
- oxygénothérapie à domicile ? ☐ Oui ☐ Non*
- Hépatopathie chronique : ☐ *Si oui, cirrhose ? : ☐*
- Insuffisance hépatocellulaire ? : ☐*
- Insuffisance rénale chronique : ☐
- Si oui, préciser le stade : ☐ Stade III ☐ Stade IV ☐ Stade V ou dialysé*
- Syndrome néphrotique ? ☐*
- Pathologie neurologique à risque : ☐
- Diabète sucré : ☐
- Tumeur maligne solide (< 5 ans) : ☐
- Hémopathie maligne (< 5 ans) : ☐
- Maladie auto-immune : ☐
- Infection VIH : ☐ *Si oui, dernier taux de CD4 : \_\_\_\_*
- Asplénie organique ou fonctionnelle : ☐
- Drépanocytose : ☐
- Transplantation d'organe : ☐
- Greffe de moelle : ☐
- Traitement immunosuppresseur : ☐
- Autre déficit immunitaire (Hypogammaglobulinémie acquise, Immunodépression congénitale...) : ☐
- Dénutrition : ☐
- Implant cochléo-vestibulaire : ☐
- Brèche ostéo-méningée : ☐
- Alcoolisme : ☐
- Tabagisme actif : ☐
- ATCD d'IIP ou de pneumonie à pneumocoque : ☐

✂ A découper avant envoi

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ DDN : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Service : \_\_\_\_\_  
Date de prélèvement : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Type de prélèvement : ☐ Hémoculture ☐ Liq. Pleural  
Numéro de dossier de l'établissement (= Numéro de souche du laboratoire d'origine) : \_\_\_\_\_



## OBSERVATOIRES REGIONAUX DU PNEUMOCOQUE

### FICHE DE RENSEIGNEMENTS BACTERIOLOGIQUES 2020

Code CENTRE : \_\_\_\_\_ N° souche du centre coordinateur: \_\_\_\_\_  
 (correspond à « Initiales » dans la base)  
 Nom du CH ou du labo : \_\_\_\_\_  
 N° dossier du centre d'origine : \_\_\_\_\_

**A - RENSEIGNEMENTS DEMOGRAPHIQUES**

Nom du patient (ne pas saisir dans la base) :

Date de naissance: JJ/MM/AAAA

Sexe: M ☐ F ☐**B - PRELEVEMENT** Date: ...../...../2020

Nature :

- ☐ LCR  
☐ Hémoculture  
☐ Pus d'oreille  
☐ Liquide pleural  
☐ Prélèvement respiratoire

Diagnostic(s) :

- ☐ Pneumopathie  
☐ Otite  
☐ Méningite  
☐ Pleurésie  
☐ Autre

**C - SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES**

CMI	CMI Routine	CMI de référence pour le centre coordinateur
PENI G		
AMOX		
CTX		
TXL (Ceftriaxone)		

**Technique CMI Routine :**

- ☐ ATB Pneumo  
☐ Etest  
☐ MICE test  
☐ Vitek  
☐ Phoenix  
☐ Microscan  
☐ MIC Test Strip (Liofilchem)  
☐ Autre

ATB Méthode routine	S	I	R
Erythromycine			
Cotrimoxazole			
Tétracycline			
Rifampicine			
Pristinamycine			
Chloramphénicol			

	Diam	S	R
Fosfomycine			
Vancomycine			
Norfloxacin 5 µg (7)	---		
ou Norfloxacin 10 µg (12)	---		
Lévofoxacin			
Moxifloxacin			

**D - SEROGROUPE :**

Pool	P	Q	R	S	T
B	19	6	3	8	
H	14	23	-	15	
D	-	-	9	-	11
A	1	18	4	5	
E	-	-	12	10	33

**E - ENVOI AU CNRP :** oui ☐ non ☐

Motif de l'envoi :

Souche du « quota »\* : oui ☐Souche étude SIIP\*\* : oui ☐Souche résistante pristinamycine: oui ☐

Autre motif : .....

\* Toutes les souches isolées de LCR, de liquides pleuraux, d'hémocultures enfant, et les souches isolées des hémocultures adulte du centre coordinateur

\*\* Si la souche de l'étude SIIP fait partie du quota d'hémocultures adulte, cocher « oui » à « souche du quota » et à « souche étude SIIP »

## Définitions

### Prise en charge, gravité, évolution

**Sepsis grave** : Sepsis + lactates > 4 mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou ≥ 1 dysfonction d'organe:

- Respiratoire : PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 300
- Rénale : créatininémie > 176 µmol/l
- Coagulation : INR > 1,5
- Hépatique : INR > 4, Bilirubine > 78 µmol/l
- Thrombocytopénie : < 105/mm<sup>3</sup>
- Fonctions supérieures : GCS < 13

**Syndrome de choc** : Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20–40 ml/kg, > 40 ml/kg

### Facteurs de risque

**Insuffisance cardiaque (IC)** : cocher si association des 3 critères suivants (les 2 premiers sont indispensables) :

- Signes d'IC (au repos ou à l'exercice) notamment la dyspnée et /ou la fatigue, et les signes de rétention hydro-sodée comme la congestion pulmonaire et les œdèmes des membres inférieurs
- Mise en évidence objective (en préférant l'échocardiographie) d'une dysfonction cardiaque (systolique ou diastolique) au repos
- En cas de doute, réponse favorable au traitement (amélioration rapide des symptômes sous diurétiques).

**Asthme sévère** : cocher si le patient bénéficie d'un traitement de fond pour son asthme

**Pathologie hépatique chronique** : diagnostic de l'une des pathologies suivante : hépatite virale chronique active, cirrhose, hépatopathie alcoolique chronique, insuffisance hépatique quelle qu'en soit la cause

**Insuffisance hépatocellulaire** : TP < 85%

**Insuffisance rénale chronique** : - Stade III : clairance 60-30 ml/mn  
- Stade IV : clairance 15-30 ml/mn  
- Stade V : clairance < 15 ml/mn (cocher également si le patient est en dialyse)

**Pathologie neurologique à risque** : cocher si le patient présente une démence, a un antécédent d'accident vasculaire cérébral (à l'exclusion des accidents transitoires), ou en cas de maladie de Parkinson

**Diabète** : cocher s'il s'agit d'un diabète sucré traité par hypoglycémifiants oraux et/ou insuline

**Traitement immunosuppresseur** : y compris corticothérapie par voie générale (≥10 mg et > 2 mois), chimiothérapie (antinéoplasique, maladie de système), radiothérapie ou biothérapie

**Dénutrition** : albuminémie < 30 mg/l ou perte de ≥ 10% poids du corps

**Alcoolisme** : cocher en cas de dépendance à l'alcool entraînant des conséquences psychologiques, physiologiques ou relationnelles chez la personne.

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) : **Victoria CLAVIER**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21809665

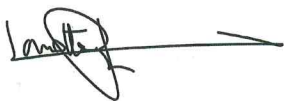
N° Thèse : 103

Nom et Prénom : CLAVIER Victoria

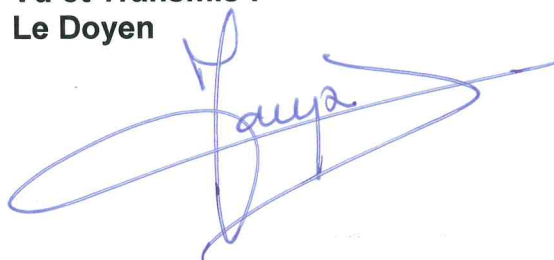
Sujet : Surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque au Centre  
Hospitalier Régional Universitaire de Tours et au Centre Hospitalier Régional d'Orléans

Tours, le : 2 décembre 2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen



CLAVIER, Victoria

N° 103

### TITRE DE LE THESE

**Surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque chez l'adulte au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours et au Centre Hospitalier Régional d'Orléans.**

### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les infections invasives sont définies comme des infections touchant des sites normalement stériles au premier rang desquels se trouvent les méningites et les bactériémies isolées. En 2018, les bactériémies isolées à *Streptococcus pneumoniae* représentaient 5773 cas, soit une incidence de 8,9 pour 100 000 habitants (données Epibac). Des facteurs de risque ont été identifiés, qu'ils soient dus à une pathologie sous-jacente ou à un mode de vie. Plus de 50% des infections invasives pneumocoque (IIP) chez les adultes entre 18 et 64 ans surviennent chez des patients qui sont éligibles à la vaccination en raison d'une maladie chronique.

Depuis 2014, l'étude SIIPA (Surveillance des Infections Invasives hors méningites à Pneumocoque chez l'Adulte) portée par les Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en collaboration avec le Centre National de référence des pneumocoques (CNRP) et Santé Publique France a permis de collecter des données cliniques et microbiologiques sur les IIP afin de préciser les facteurs de risque et le devenir des patients, de connaître leur statut vaccinal vis-à-vis du pneumocoque dans le but d'adapter la politique vaccinale en fonction des sérotypes des pneumocoques en circulation et de suivre l'évolution des profils de résistance.

Ce travail de thèse a eu pour objectifs de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des infections invasives à pneumocoque (hors méningite) chez l'adulte de plus de 18 ans parmi les populations prises en charge au CHRU de Tours et au CHR d'Orléans, de comparer les données de SIIPA à Tours et Orléans avec les données nationales, d'identifier des facteurs de risque d'IIP et des facteurs de risque de décès et d'évaluer le taux de vaccination parmi la population étudiée ainsi que la proportion d'individus qui auraient dû l'être au vu des recommandations vaccinales en vigueur. Il a été mis en évidence que les données de la région Centre Val de Loire sont comparables aux données nationales. Un traitement immunosuppresseur, le diabète sucré non équilibré par un régime alimentaire seul et la présence d'une tumeur solide semblent être les trois facteurs de risque les plus souvent retrouvés. Il existe un taux de mortalité plus élevé chez les patients suivis pour une tumeur solide par rapport à la population générale ( $p = 0,0045$ ). Certains sérotypes sont plus souvent retrouvés que d'autres (sérotypes 8, 3 et 19A) et 69,8% des IIP chez l'adulte dans la région Centre sont dus à un sérotype présent dans un des vaccins disponibles en France.

Ce travail a mis en évidence une couverture vaccinale très insuffisante chez les personnes à risque (7% de vaccination parmi les patients qui ont développé une IIP sur la période d'étude alors que 57,5% auraient dû en bénéficier).

### MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Surveillance des infections invasives à pneumocoque, *Streptococcus pneumoniae*, Région Centre Val de Loire, facteurs de risque, vaccination.

### JURY

**PRÉSIDENT** : Monsieur le Professeur Philippe LANOTTE, PU-PH, Faculté de Pharmacie, CHRU de Tours

**MEMBRES** : Monsieur le Professeur Laurent MEREGHETTI, PU-PH, Faculté de Médecine, CHRU de Tours

Monsieur le Docteur Jérôme GUINARD, PH, CHR Orléans

Madame le Docteur Claudia CARVALHO-SCHNEIDER, PH, CHRU de Tours

Madame le Docteur Camélia GUBAVU, PH, CHR Orléans

**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE** : 29 novembre 2021, Salle des Actes, Faculté de Pharmacie de Tours