

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Etude rétrospective des infections invasives à pneumocoque

Présentée et soutenue publiquement le 9 Novembre 2021 à 18h00.

au Pôle Formation

par Christel MAMONA KILU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Assesseurs :

Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Fanny VUOTTO

AVERTISSEMENT : La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION.....	12
A. Présentation et définition	12
B. Données épidémiologiques	13
1. Monde.....	13
2. Europe	13
3. France.....	15
C. Les facteurs de risque	15
D. Vaccination.....	16
1. Vaccins disponibles	16
2. Recommandations vaccinales.....	16
3. Modalités de vaccination.....	19
E. Justification et objectifs de l'étude.....	20
MATERIELS ET METHODES.....	22
A. Type d'étude et population étudiée.....	22
1. Les critères d'inclusion	22
2. Critères d'exclusion	22

B.	Données recueillies	23
1.	Données clinico-démographiques	23
2.	Facteurs de risque d'IIP	23
3.	Données relatives à l'épisode infectieux et la prise en charge	24
4.	Données concernant la vaccination chez les patients ayant une indication à la vaccination selon le HCSP	25
5.	Suivi	25
C.	Les analyses statistiques	26
RESULTATS		27
A.	Participants.....	27
B.	Caractéristiques socio-démographiques des patients.....	29
C.	Facteurs constituant une indication à la vaccination antérieures à l'épisode.....	29
D.	Gravité initiale des épisodes	30
E.	Episode infectieux	31
1.	Caractéristiques générales des épisodes d'IIP	31
2.	Caractéristiques microbiologiques	32
3.	Répartition des cas dans le temps	33
4.	Caractéristiques des patients	34
F.	Pneumonies associées à une bactériémie à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	35
1.	Indications à la vaccination antérieures à l'épisode d'IIP	35
2.	Présentations cliniques	36
3.	Prise en charge	37

4.	Evolution, gravité de l'épisode	38
G.	Méningites	39
H.	Evolution.....	40
1.	Facteurs de risque découverts en hospitalisation et recherche de facteur de risque	
	40	
2.	Vaccination.....	40
3.	Décès.....	41
	DISCUSSION	43
	CONCLUSION	53
	REFERENCES.....	54
	ANNEXES.....	61

LISTE DES ABREVIATIONS

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNRP : Centre National de Référence des Pneumocoques

EEE : Espace Economique Européen

FdR : Facteur de Risque

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IIP : Infection Invasive à Pneumocoque

ILA : Infection du Liquide d'Ascite

IOA : Infection Ostéoarticulaire

IQR : Interquartile Range : 25^{ème} et 75^{ème} percentile

IV : Intraveineuse

NT : Souche Non Typable

ORP : Observatoire Régional du Pneumocoque

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline G

PVVIH : Patient Vivant avec le VIH

UE : Union Européenne

USC : Unité de Soins Continus

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPC13 : Vaccin Pneumococcique Conjugué 13-valent

VPC7 : Vaccin Pneumococcique Conjugué 7-valent

VPP23 : Vaccin Pneumococcique Poly-osidique non conjugué 23-valent

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Distribution des cas confirmés d'IIP par 100 000 habitants par pays, en UE et EEE en 2017.

Figure 2 : Evolution des IIP en France entre 2001 et 2016 par groupe d'âge et de la couverture vaccinale

Figure 3 : Flowchart des cas inclus dans l'étude

Figure 4 : Répartition des patients inclus par hôpital

Figure 5 : Distribution des CH déclarant des cas et nombre de patients inclus.

Figure 6 : Répartition des facteurs de risque indiquant la vaccination

Figure 7 : Répartition des IIP par type.

Figure 8 : Distribution des cas par sérogroupe

Figure 9 : Répartition mensuelle des cas d'IIP

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Tableau 2 : Répartition des patients pour qui une vaccination était indiquée par nombre de facteur de risque.

Tableau 3 : Répartition des patients hospitalisés en réanimation/soins continus par nombre de facteur de risque.

Tableau 4 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques selon le type d'IIP

Tableau 5 : Signes cliniques présents lors des épisodes de pneumonie bactériémique

Tableau 6 : Signes extra-pulmonaires et pathologies associées ayant conduit à consulter

Tableau 7 : Antibiothérapie probabiliste de première ligne utilisée lors des épisodes de pneumonie bactériémique.

Tableau 8 : Présentation clinique des méningites

Tableau 9 : Caractéristiques des patients décédés lors de l'hospitalisation

INTRODUCTION

A. Présentation et définition

Le *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque est un cocci à gram positif encapsulé. Sa capsule polysaccharidique possède plusieurs fonctions dont un pouvoir anti-phagocytose. Les polysaccharides capsulaires déterminent les sérotypes capsulaires, il en existe près de 100 types regroupés en 45 sérogroupes (1,2).

Commensal des voies aériennes supérieures plus précisément du rhinopharynx depuis l'enfance, le pneumocoque peut devenir pathogène dans certaines conditions et se propager par contiguïté pour envahir l'épithélium des voies aériennes supérieures, l'oreille moyenne et le sinus causant pneumonie, sinusite et otite moyenne (3–5). L'invasion de l'épithélium respiratoire est favorisée par des acteurs de virulence tels que la pneumolysine (agent cytotoxique et pro-inflammatoire) qui est responsable de la suppression des mouvements ciliaires, l'altération de la muqueuse, l'invasion tissulaire et l'excrétion des bactéries permettant ainsi la contamination interhumaine (6).

Dans certains cas, à cause des lésions causées par la pneumolysine la bactérie envahit le système sanguin à partir de l'épithélium respiratoire causant une bactériémie (1). Le pourcentage des bactériémies associées à une pneumonie à pneumocoque est estimée à 25% (7). A partir du système sanguin, la bactérie peut envahir les méninges, les séreuses, les articulations causant ainsi méningite, infection ostéoarticulaire et sérites. Les infections invasives à pneumocoque (IIP) sont les maladies résultant de la présence du pneumocoque dans un site normalement stérile. Cette définition englobe les bactériémies, les méningites, les sérites, les infections ostéoarticulaires, endocardite ... Dans d'autres cas, elles peuvent résulter de la

propagation par contiguïté à partir d'un foyer de pneumonie dans le cas des pleurésies, d'un traumatisme (brèche ostéoméningée) ou d'un foyer ORL dans le cas des méningites.

B. Données épidémiologiques

1. Monde

Au niveau mondial en 2015, on estimait à 15 millions le nombre d'IIP (8).

Chez l'adulte quel que soit l'âge, le pneumocoque est non seulement la première cause de pneumonie par fréquence mais aussi la première cause de décès dus à une pneumonie ou une méningite (7).

Alors que dans les pays occidentaux les cas sont sporadiques, de larges épidémies de méningite à sérotype 1 sont survenus dans la ceinture Africaine de méningite (9).

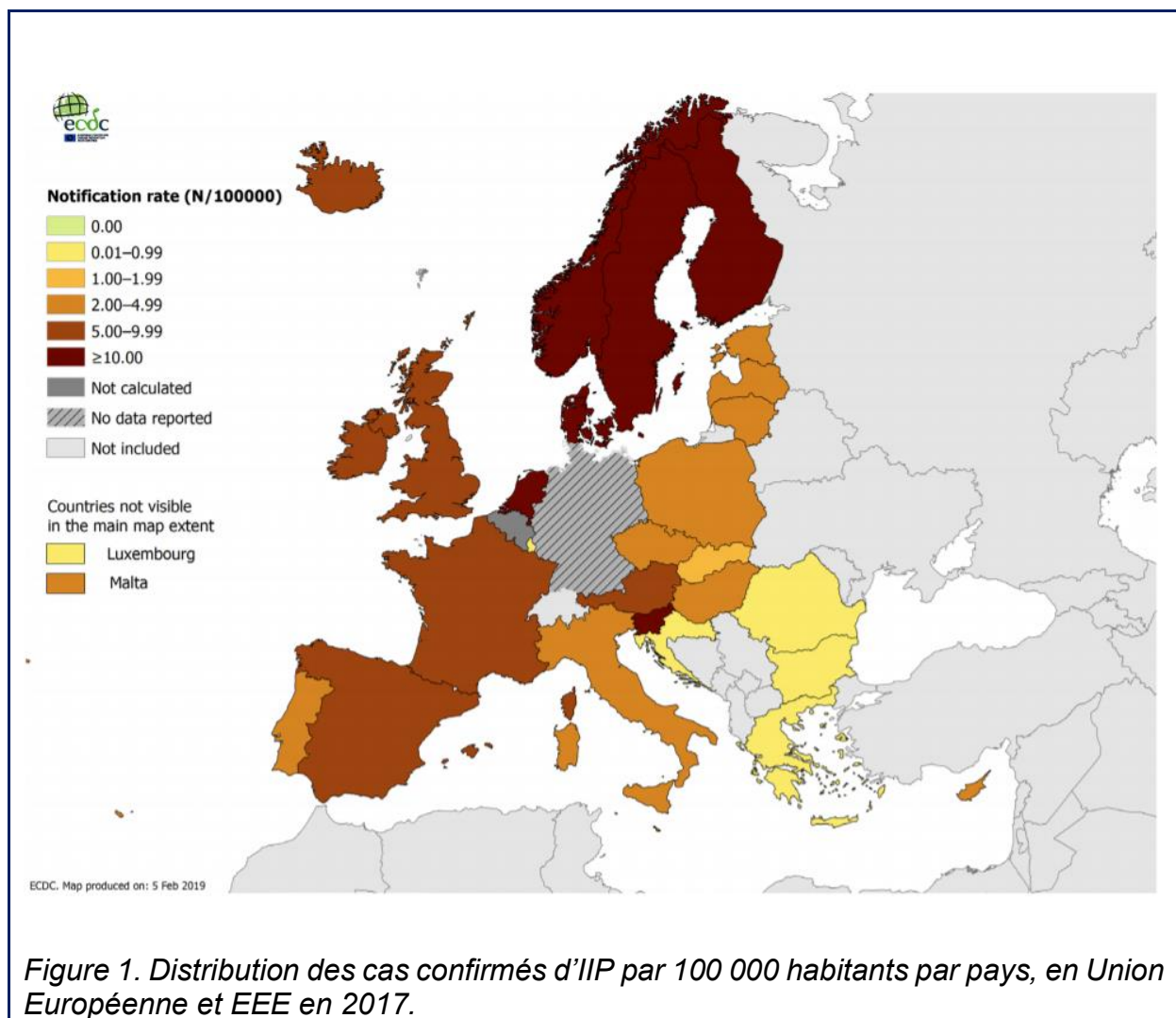
Bien que l'avènement des antibiotiques et de la vaccination ait réduit considérablement l'incidence des infections à pneumocoque notamment des pneumonies, une étude du groupe Global Burden Disease (étude des causes de décès dans le monde) regroupant les données de 282 pays dans 195 territoires a montré que si chez l'enfant de moins de 5 ans le nombre de décès liés aux infections respiratoires a baissé, chez l'adulte de plus de 70 ans ce nombre a augmenté notamment à cause de l'augmentation des décès liés aux pneumonies à pneumocoque (10).

2. Europe

En Union Européenne (UE) et Espace Economique Européen (EEE), la surveillance épidémiologique et microbiologique des IIP est organisée par le réseau européen de

surveillance des infections invasives (EU-IBD) qui est coordonné par le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC : www.ecdc.europa.eu) (11).

Vingt-trois mille huit cent six cas ont été rapportés en Europe en 2017 avec une incidence moyenne rapportée de 6.2 cas/100 000 habitants, en augmentation par rapport 2014. Le Royaume-Uni et la France sont les pays ayant déclaré le plus de cas avec respectivement 6 333 et 3 862 cas. Par ailleurs, le nombre de cas rapportés par 100 000 habitants était plus élevé en Danemark, Finlande, Pays-Bas, Slovénie et Suède (12) (Figure 1).



Le pourcentage de décès parmi les cas confirmés déclarés était de 15%. En valeur absolue, on constate une augmentation du nombre de décès liés aux IIP en EU/EEE (Annexe 1)

3. France

En France, les IIP sont surveillées par le réseau Epibac dirigé par Santé Publique France. Il sollicite les laboratoires hospitaliers de microbiologie en métropole et dans les départements et régions d'outre-mer. Ce réseau couvre 75% des admissions en médecine des établissements hospitaliers susceptibles de prendre en charge les pathologies étudiées en métropole.

En 2017, tous âges confondus, l'incidence des IIP était estimée à 7.8 cas/100 000 habitants, 7.1 cas /100 000 habitants pour les bactériémies et 0.7 cas /100 000 habitants pour les méningites. Cette incidence correspondait à 4631 cas de bactériémie et 444 cas de méningite. Depuis l'introduction du PCV13, tous âges confondus, il y a une diminution de l'incidence des IIP jusqu'en 2015 où on a assisté à un rebond de l'incidence qui reste stable entre 2016 et 2017 (Figure 2 et Annexe 2). La diminution de l'incidence entre 1998-2002 et 2017 est estimée à 15% (13,14).

Les données du réseau Epibac sont complétées par celles du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) qui, associé aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP), contribue à la surveillance de la résistance et l'évolution des cas dus à des souches vaccinales ou non vaccinales (15).

C. Les facteurs de risque

Les IIP surviennent plus fréquemment sur certains terrains comme le sujet âgé (> 65 ans) même en absence de comorbidité, les dysfonctions chroniques d'organe,

tabagisme, éthylisme et une immunodépression (16–27). Une partie de cette morbi-mortalité peut être évitée par la vaccination qui diminue l'incidence des IIP (17,28,29).

D. Vaccination

1. Vaccins disponibles

Deux vaccins sont actuellement disponibles en France (30,31) :

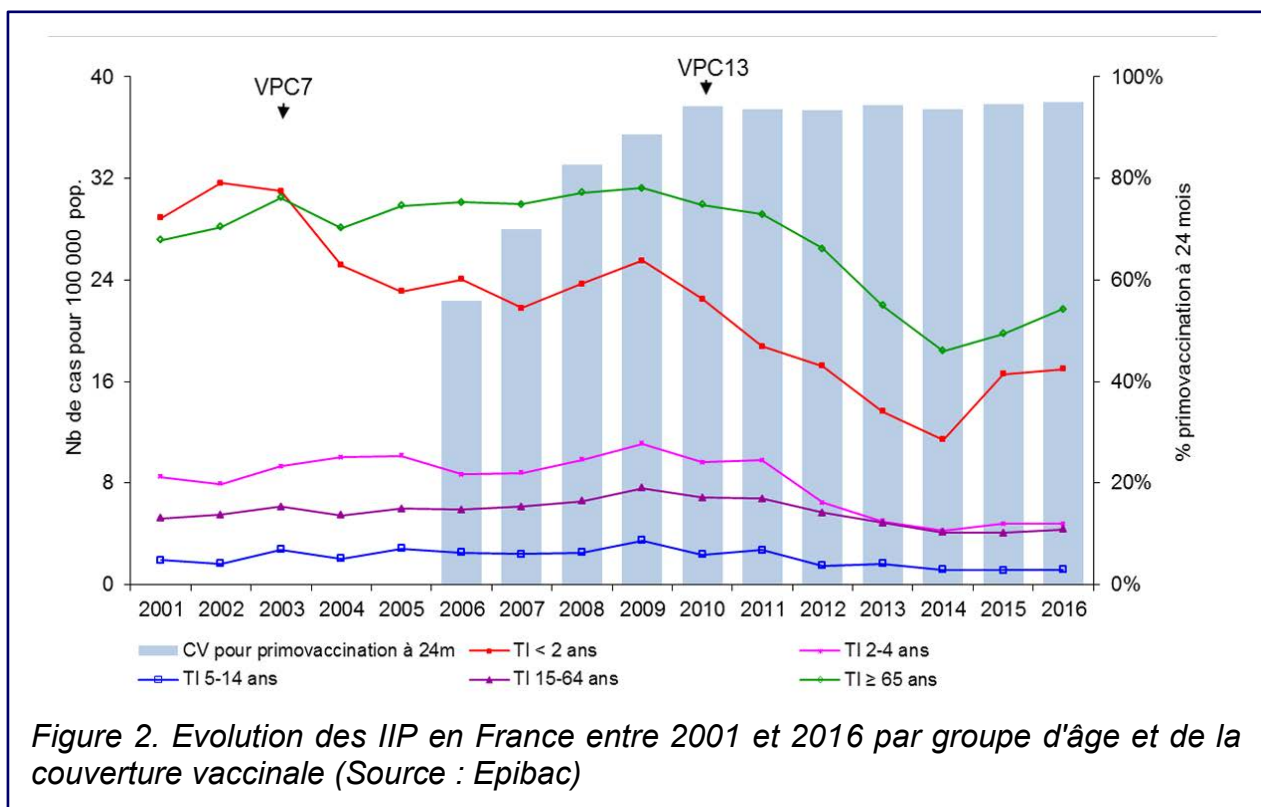
- Vaccin conjugué 13-valent (VPC13) : contient les antigènes de 13 sérotypes conjugués à une protéine porteuse. Il entraîne une réponse immunitaire thymo-dépendante avec mise en place de mémoire immunitaire. Ce vaccin a une efficacité sur la diminution du portage rhinopharyngé du pneumocoque (effet direct) et induit une immunité de groupe par limitation de la circulation et l'acquisition des sérotypes vaccinaux dans la population non vaccinée (effet indirect).
- Vaccin poly-osidique non conjugué : contient les antigènes de 23 sérotypes (VPP23) responsables des 80-90% des IIP avant l'aire vaccinale. Il n'a pas d'effet sur la réduction portage et n'induit pas de mémoire vaccinale (32,33).

2. Recommandations vaccinales

Chez l'adulte immunodéprimé et ayant des comorbidités, la vaccination reposait sur le VPP23. En 2003, l'introduction chez l'enfant du vaccin conjugué 7-valents (PCV7) a abouti à une diminution de l'incidence des IIP liées aux 7 sérotypes vaccinaux mais cela a été compensé par l'augmentation de l'incidence des IIP dues à des sérotypes non vaccinaux (remplacement sérologique) (34). Chez l'adulte, le remplacement

sérologique a conduit à une augmentation globale de l'incidence des IIP (35) (Figure 2).

L'introduction chez l'enfant en 2010 du vaccin conjugué 13-valent (VPC13) contenant 6 des sérotypes non PCV7 les plus fréquents a eu pour conséquence la diminution globale de l'incidence des IIP dans tous les groupes d'âge (36,37).



En 2012, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a émis des recommandations vaccinales chez les immunodéprimés et aspléniques incluant l'utilisation du VPC13 chez l'adulte (38). En 2013, le PCV13 a obtenu l'AMM chez l'adulte mais il n'a été recommandé chez l'adulte non immunodéprimé ayant des comorbidités qu'après les résultats de plusieurs études montrant son efficacité notamment l'étude de Bonten et

a/, montrant une efficacité sur les pneumonies bactériémies de 75.0% [IC 95% : 41.4 - 90.8] dans la population générale (39).

Contrairement à certains pays comme les USA ou l’Australie, la vaccination des sujets âgés de plus de 65 ans sans comorbidité n’est pas recommandée en France comme dans plusieurs pays européens, pour plusieurs raisons dont la protection par l’immunité de groupe obtenue par la vaccination des enfants, l’immunosénescence diminuant l’effet de la vaccination et le rapport coût-efficacité en défaveur d’une vaccination (31,39–42).

C’est dans ce contexte que la vaccination antipneumococcique a fait l’objet de nouvelles recommandations par le HCSP en mars 2017 (31) :

❖ Recommandations générales

La vaccination est obligatoire et exigée pour l’entrée ou le maintien des enfants en collectivité, dès l’âge de 2 mois chez tous les nourrissons nés à partir du 1er janvier 2018.

❖ Recommandations particulières

La vaccination est recommandée pour les enfants de plus de 2 ans, adolescents et adultes immunodéprimés ou présentant une maladie chronique prédisposant à la survenue d’une IIP :

- Patients immunodéprimés :
 - Aspléniques ou hypospléniques (dont les drépanocytoses majeures)
 - Atteints de déficits 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
- Patients présentant une brèche ostéoméningée ou candidats à des implants
- Patients non immunodéprimés présentant une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP :
 - Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque
 - Insuffisance respiratoire : bronchopneumopathie obstructive, emphysème
 - Asthme sévère sous traitement continu
 - Insuffisance rénale
 - Hépatopathies chroniques de toutes origines
 - Diabète non équilibré par le simple régime.

3. Modalités de vaccination

- Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination par une dose de VPC13, suivie d'une dose de VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines.
- Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le VPP23 pourront recevoir une injection du VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an. L'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de 5 ans par rapport à la date de l'injection précédente du VPP23.

- Les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13-VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du VPP23 en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure.

E. Justification et objectifs de l'étude

Les IIP sont des pathologies graves car elles sont associées à une importante morbi-mortalité : une durée d'hospitalisation souvent longue et un taux de mortalité qui est estimé à 15 à 20% chez l'enfant et l'adulte, et à 30 à 40% chez les personnes âgées pour une bactériémie à pneumocoque, malgré une antibiothérapie appropriée et des soins intensifs. Dans le cas des méningites, la mortalité peut atteindre 50% et les séquelles sont plus fréquentes que dans les autres causes de méningite : surdité post-méningitique par la toxicité cochleaire de la pneumolysine, crises convulsives, troubles de l'apprentissage, troubles cognitifs, paralysie, troubles visuels, vascularite, lésions ischémiques, hydrocéphalie, troubles du comportement ... (2,43–46).

Sur le plan collectif, les longues durées d'hospitalisation et les séquelles sont responsables de c ut important et de perte de productivité (16,47).

La majorité des études retrouvées dans la littérature s'intéressent aux données pédiatriques ou l'adulte  g  de 65 ans ou plus car les IIP sont plus fréquentes dans cette population. Or, les comorbidités prédisposant aux IIP peuvent être diagnostiquées chez l'adulte de moins de 65 ans et exposer cette population à un

risque accru d'IIP. Nous avons choisi de nous intéresser à cette population car elle est moins suivie et donc moins vaccinée.

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

- Décrire les épisodes d'IIP dans cette population ;
- Identifier les patients ayant une indication vaccinale antérieure à l'épisode d'IIP ;
- Évaluer la mise en place de la vaccination après l'épisode d'IIP.

MATERIELS ET METHODES

A. Type d'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, rétrospective multicentrique régionale à partir de la base de données de l'ORP du Nord-Pas de Calais.

Coordonné au sein du laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), l'ORP Nord-Pas de Calais réalise tous les 2 ans (années impaires) des enquêtes annuelles régionales de la surveillance de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques et de l'évolution des sérogroupes à partir des souches provenant de l'ensemble des Centres Hospitaliers (CH) généraux de la région. Les années impaires, cette base de données regroupe toutes les souches de méningites, les souches isolées d'hémocultures, de liquide pleural et autres liquides comme le liquide articulaire et liquide d'ascite, et toutes les souches de pus d'oreille au cours d'otite chez l'enfant de 15 ans ou moins.

Pour chaque souche, l'ORP réalise un sérogroupage par une méthode d'agglutination et un antibiogramme.

1. Les critères d'inclusion

Les patients âgés de plus de 18 ans et de moins de 65 ans hospitalisés dans un des CH du Nord-Pas de Calais pour une IIP et dont la souche a été envoyée à l'ORP.

Les souches sont donc identifiées à partir des hémocultures, du liquide cérébro-spinal (LCS), liquide articulaire, liquide pleural et liquide d'ascite.

2. Critères d'exclusion

- Les souches de provenant des prélèvements ORL (sinus) dans le cas où il n'existait pas de bactériémie associée.

B. Données recueillies

Dans chaque centre ayant envoyé des souches d'IIP, un médecin infectiologue et/ou microbiologiste avaient été contactés par courrier électronique. Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé (Annexe 2) et l'outil d'enquête épidémiologique WEPI de la plateforme Epiconcept®. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et des résultats biologiques. Les dossiers des patients inclus ont été consultés sur place par déplacement dans les centres. Certains dossiers ont été envoyés par fax ou par courrier électronique.

1. Données clinico-démographiques

- Année de naissance permettant de calculer l'âge au moment du diagnostic
- Sexe

2. Facteurs de risque d'IIP

Facteurs de risque connus avant l'épisode

- Facteurs de risque (FDR) ou comorbidités constituant une indication à la vaccination selon les recommandations du HCSP.
- Tabagisme actif au moment de l'hospitalisation
- Consommation d'alcool non sevrée au moment de l'hospitalisation
- Obésité définie par un indice de masse corporel supérieur à 30kg/m²

Comorbidités constituant une indication à la vaccination selon les recommandations du HCSP diagnostiqués pendant l'hospitalisation

- FdR diagnostiqués pendant l'hospitalisation

- Recherche d'une immunodépression
 - Sérologie VIH
 - Electrophorèse des protéines sériques
- En cas de bilan négatif, une exploration dans le cadre de l'étude de prévalence des déficits immunitaires primitifs chez l'adulte présentant des infections récurrentes et/ou graves inexplicables à germes encapsulés : étude SPIDAC.

3. Données relatives à l'épisode infectieux et la prise en charge

- Type d'IIP
 - Bactériémie : hémoculture positive à pneumocoque non associée une infection du liquide d'ascite, une infection ostéoarticulaire, une méningite ou une pneumonie.
 - Infection du Liquide d'Ascite (ILA)
 - Infection Ostéo-Articulaire (IOA)
 - Méningite
 - Pneumonie bactériémique
- Nature du prélèvement à l'origine du diagnostic,
- Sensibilité de la souche à la pénicilline. Les souches de Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline G (PSDP) définies par une concentration minimale inhibitrice de la pénicilline G supérieure à 0,064 mg/L selon la CASFM (48).
- Sérogroupe
- Description de l'épisode
 - Présentation clinique
 - Hôpital et le service ayant pris en charge le patient,

- Durée de l'hospitalisation,
- Lignes d'antibiothérapie,
- Durée de l'antibiothérapie,
- Durée de l'hospitalisation,
- Données relatives à la gravité de l'épisode
 - Séjour en réanimation, en soins continus, au déchocage ou en soins intensifs regroupés en « réanimation/soins continus »
 - Durée du séjour en réanimation/soins continus
 - Nécessité d'intubation oro-trachéale
 - Survenue d'un décès

4. Données concernant la vaccination chez les patients ayant une indication à la vaccination selon le HCSP

- Pour les patients ayant une indication connue avant l'épisode d'IIP, l'existence d'une vaccination antérieure à l'épisode
- En absence de vaccination antérieure à l'épisode, la vaccination a-t-elle été conseillée, prescrite ou réalisée ?
- Le cas échéant, le médecin ayant prescrit la vaccination

5. Suivi

Les données ont été recueillies à partir des courriers de consultation de suivi

- Consultation de suivi
- Médecin assurant le suivi
- Survenue de complication pendant le suivi : décès, séquelles,

- Durée du suivi
- Recherche de facteurs de risque,
- Vaccination

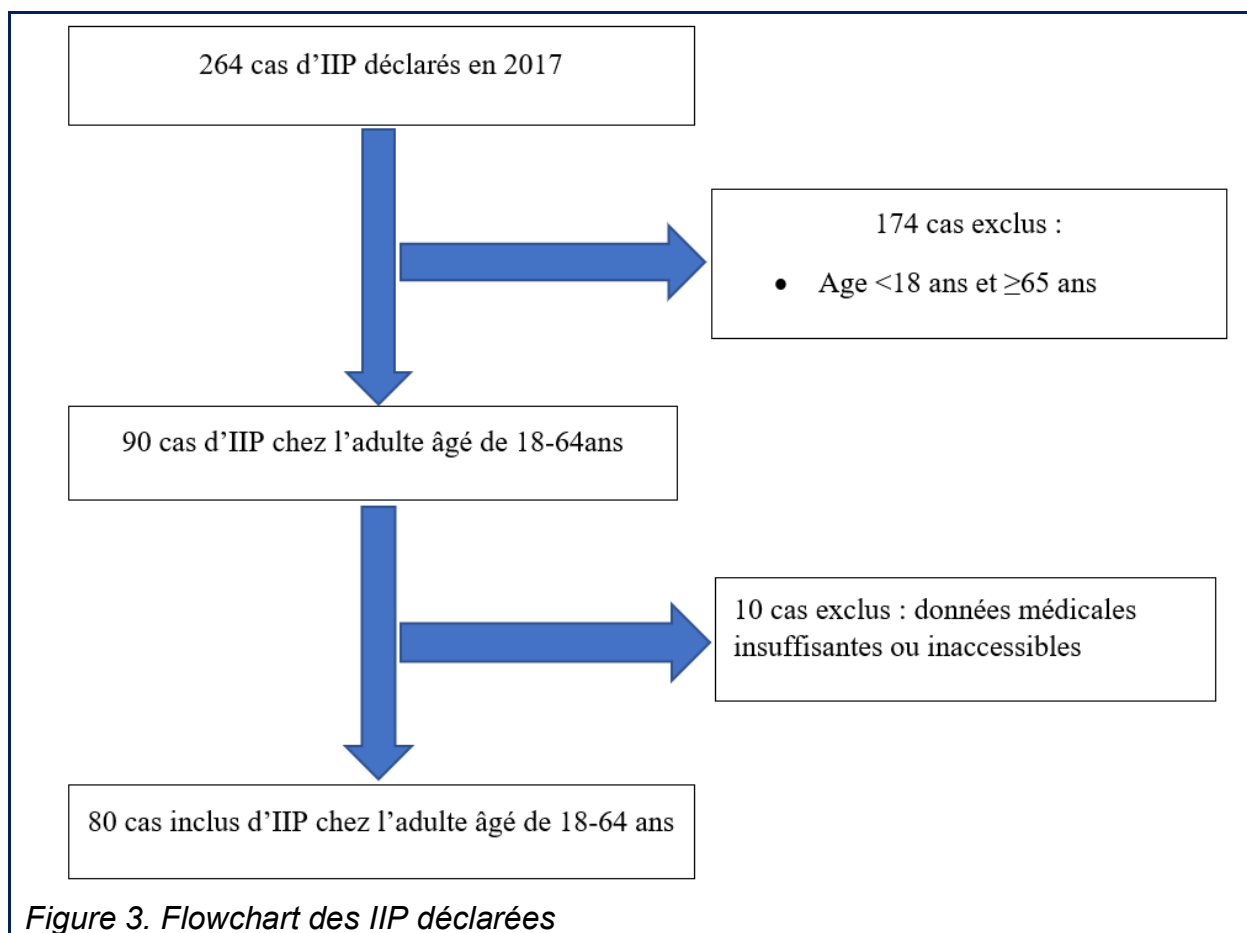
C. Les analyses statistiques

Une analyse descriptive des caractéristiques des patients et des IIP : calcul des médianes, d'écart-types, de la répartition en quartiles (IQR : Interquartile Range : premier et troisième quartile), et de pourcentages. L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel R[®] software. Une déclaration à la CNIL a été faite.

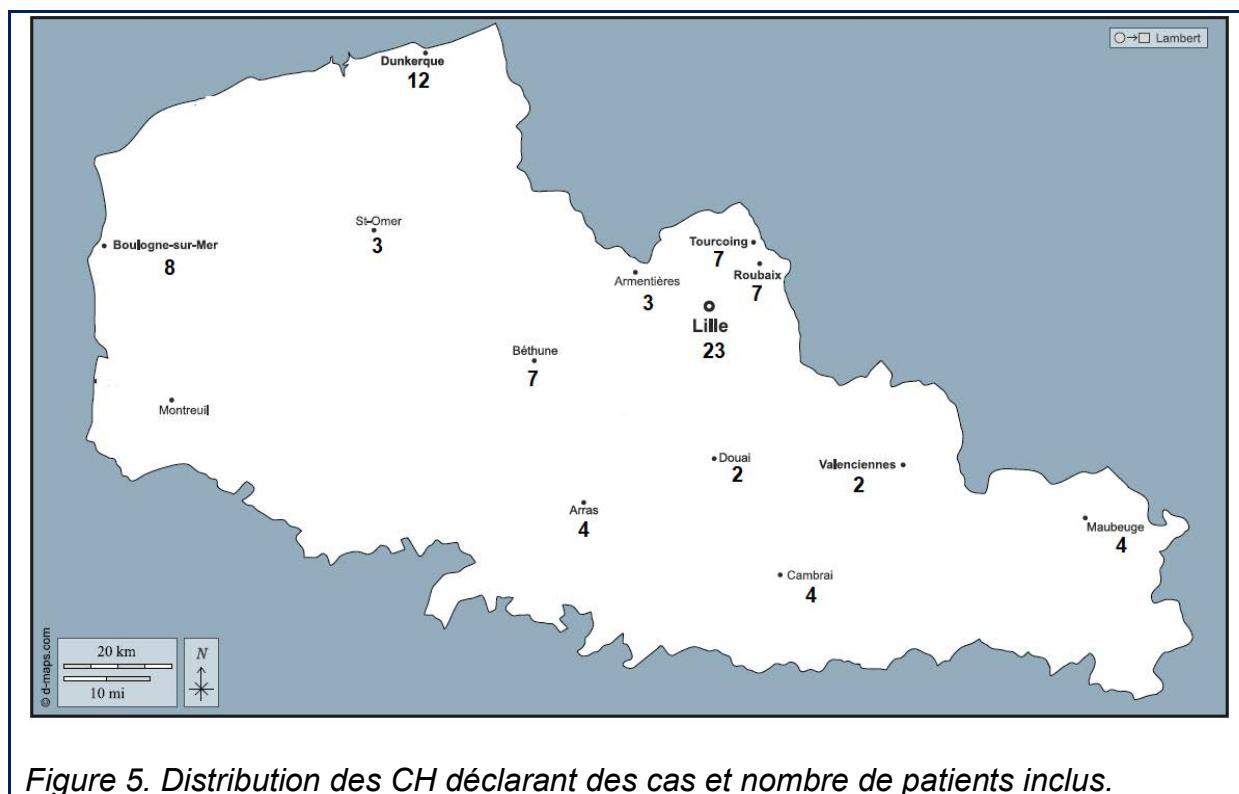
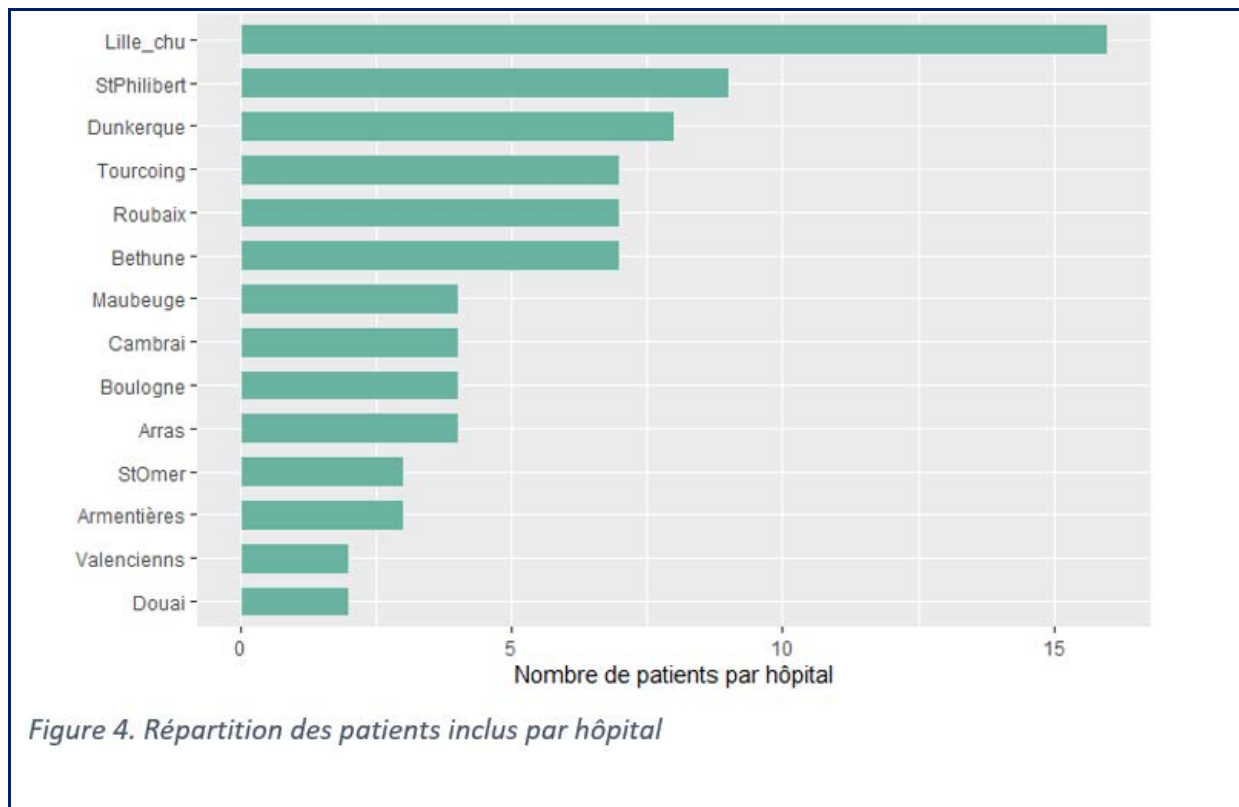
RESULTATS

A. Participants

Deux cent soixante-quatre cas ont été déclarés en 2017. Après exclusion de 174 mineurs et patients âgés de plus de 65 ans, ainsi que de 10 cas avec données inaccessibles ou insuffisantes, 80 patients ont été inclus (Figure 3). Chaque patient représentait un cas d'IIP.



Les patients inclus ont été hospitalisés dans 14 centres hospitaliers du Nord-Pas-de-Calais. Trente-et-un pourcent des patients ont été hospitalisés à Lille : 20% au CHU de Lille et 11% à l'hôpital Saint Philibert (Figure 4 et 5). Aux CH de Seclin et Montreuil-sur-Mer, qui avaient respectivement 2 et 4 patients éligibles, le recueil de données n'a pas été réalisé faute de réponse de la part des médecins responsables.



B. Caractéristiques socio-démographiques des patients

L'âge médian des patients était de 53 ans (IQR [41-60 ans]). Quarante-cinq patients étaient âgés de 50 à 64 ans (56.2%). Parmi eux, 26 soit 57.8% étaient des hommes.

Les caractéristiques de la population incluse sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques des patients inclus (n=80)

	n	(%)
Tranches d'âge		
18 – 49 ans	35	43.8
50 – 64 ans	45	56.2
Sexe		
Masculin	49	61.2
Féminin	31	38.8
Tabac	32	40.0
Alcool	25	31.2
Obésité	9	11.2

C. Facteurs constituant une indication à la vaccination antérieures à l'épisode.

Trente-neuf patients présentaient une indication à une vaccination antipneumococcique selon HCSP (49%). Parmi eux, 64% avaient un facteur de risque, 23% en avaient 2 et 13% en avaient 3 (Tableau 2). L'âge médian était de 54 ans (IQR 44-52 ans), 64 % d'entre eux étaient âgés de plus de 50 ans et 61% étaient des hommes. Le facteur de risque le plus fréquent était une chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie (Figure 6).

Au total, deux patientes avaient été vaccinées avant l'épisode infectieux. La première patiente, vaccinée par VPC13 seul, avait comme comorbidité une cirrhose en attente de greffe hépatique. La seconde patiente était suivie pour un lymphome diffus à

grandes cellules, une insuffisance cardiaque post-chimiothérapie et avait été splénectomisée. Elle avait été vaccinée par VPC13 et VPP23.

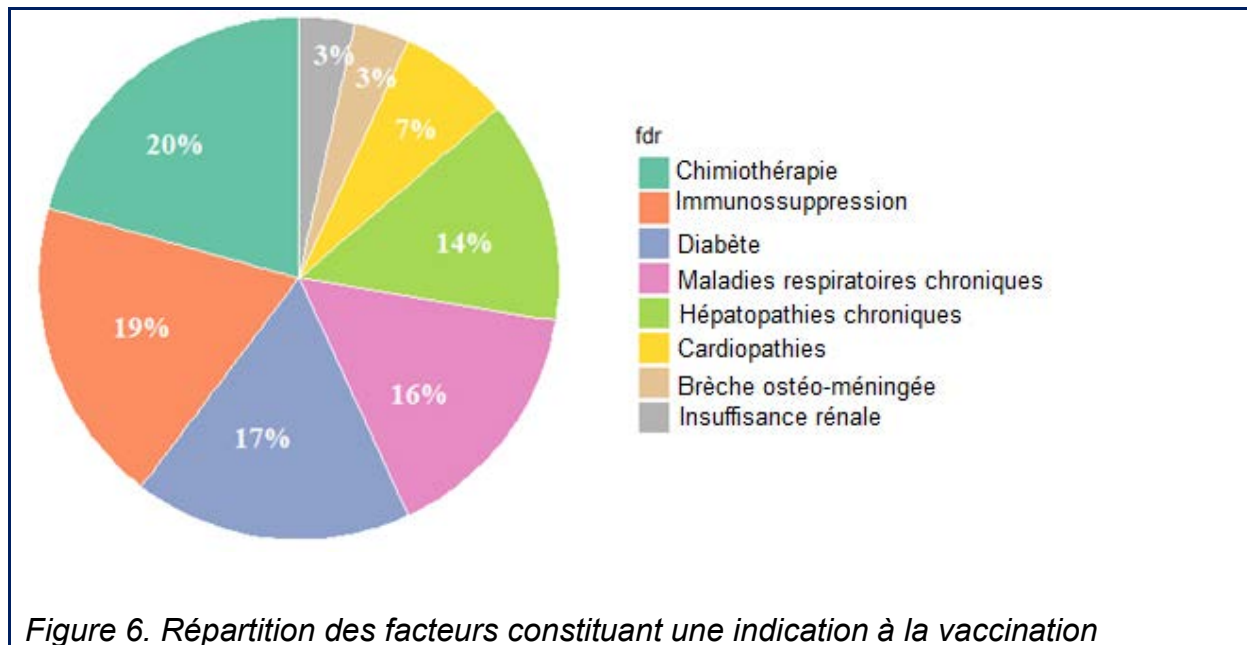


Tableau 2. Répartition des patients ayant au moins un facteur constituant une indication à la vaccination

	n=39	%
1 FDR	25	64
2 FDR	9	23
3 FDR	5	13

D. Gravité initiale des épisodes

Sur l'ensemble des 80 cas inclus, 43 patients ont nécessité une hospitalisation en réanimation/soins continus (53.5%), dont 30 hommes (70%). Parmi eux, 22 avaient une indication à la vaccination selon le HCSP (Tableau 3) et une avait été vaccinée.

Tableau 3. Répartition des patients hospitalisés en réanimation/soins continus par nombre des facteurs de risque.

	n=22	%
1 FDR	13	59.0
2 FDR	5	22.8
3 FDR	4	18.2

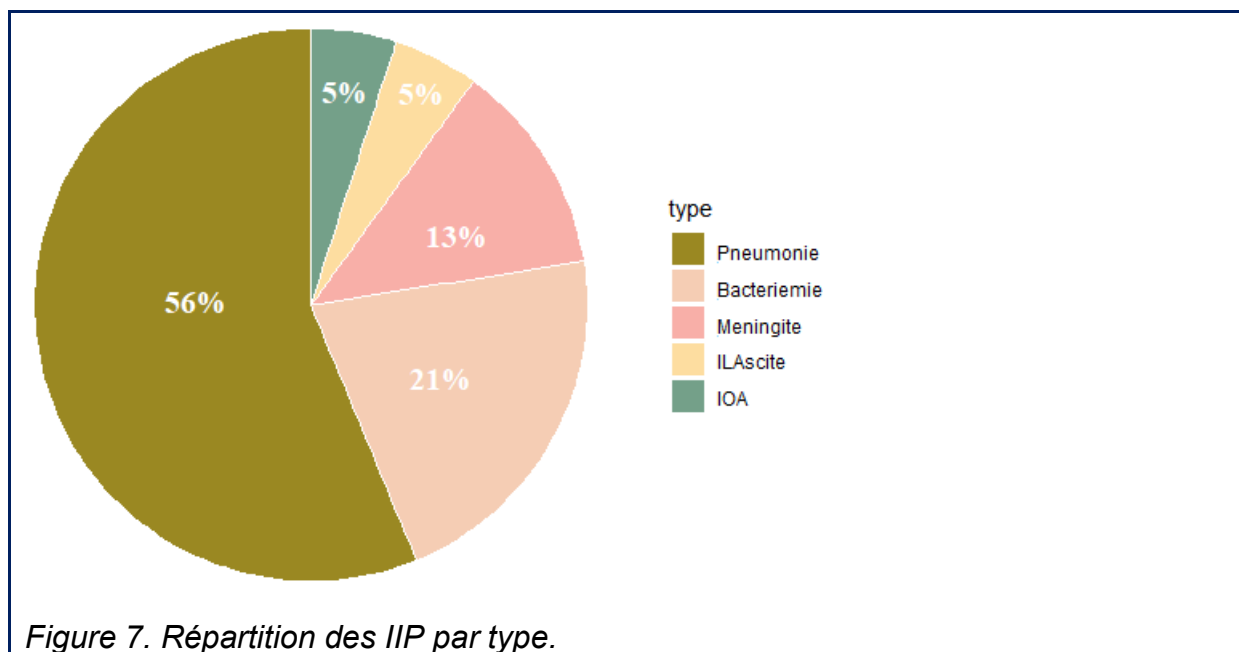
Parmi ces 22 patients, 9 étaient diabétiques (avec d'autres FdR dans 8 cas), 7 avaient une hépatopathie chronique, 5 avaient été traités par une chimiothérapie et 5 avaient une immunodépression acquise.

La durée médiane d'hospitalisation en réanimation était de 7 jours (IQR [2.0 -11.2]), le séjour le plus long étant de 90 jours.

E. Episode infectieux

1. Caractéristiques générales des épisodes d'IIP

Les pneumonies bactériémiques représentait la forme la plus fréquente d'IIP (56%). Les bactériémies isolées ou associées à une présentation clinique autre qu'une pneumonie, méningite, IOA ou ILA étaient présentent dans 21% des cas (Figure 7).



2. Caractéristiques microbiologiques

Au total, 32.5% des souches n'ont pas pu être groupées. Le sérotype le plus représenté était le sérotype 3 représentant 12% de l'ensemble des cas et 20 % des souches groupés (Figure 8).

Vingt-sept souches étaient de sensibilité diminuée à la Pénicilline (33.75%). Parmi elles, 12 (44.44%) n'ont pas été groupés. Sur les 27 cas liés à des PSDP 14 sont survenus dans la classe d'âge 18-49 ans, 13 cas dans la classe 50-64 ans et 17 cas (63%) chez des hommes. Parmi les cas liés à une PSDP, 15 cas (57.7%) sont survenus chez des patients ayant des comorbidités constituant une indication à la vaccination et la mortalité était de 27%.

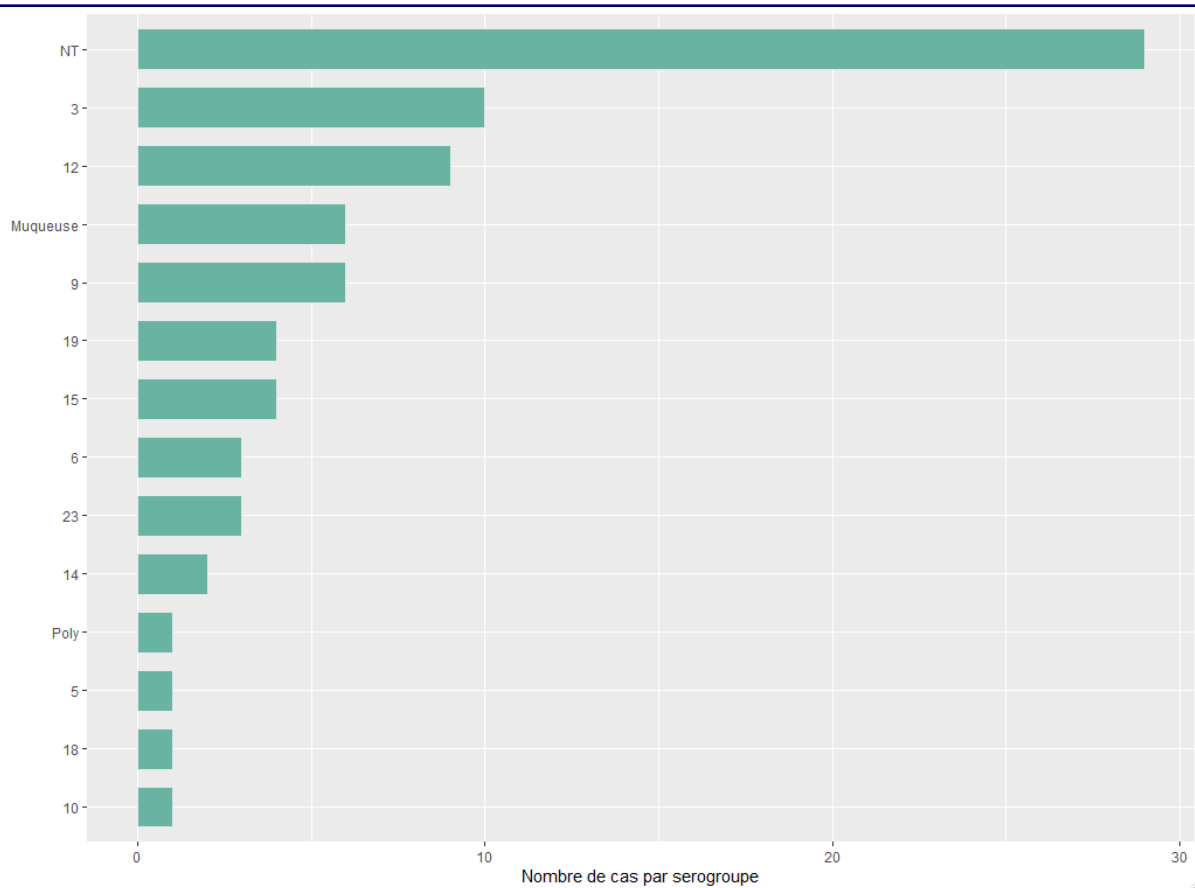
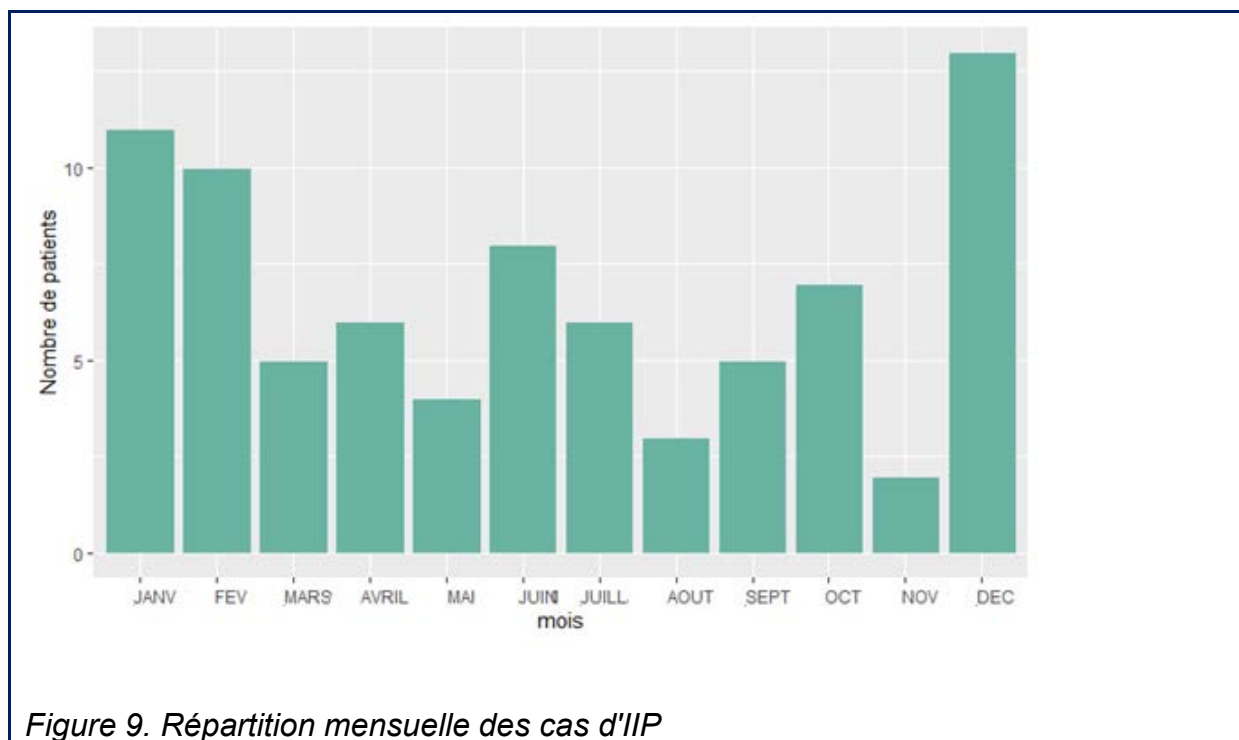


Figure 8. Distribution des cas par sérogroupe

3. Répartition des cas dans le temps

Trente-quatre patients, soit 45% du total, ont été hospitalisés entre les mois de décembre et février. La distribution mensuelle des cas durant l'année d'étude est représentée dans la figure 9.



4. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients stratifiés par type d'IIP sont représentées dans le tableau 4. Les ILA étant associées dans 75% des cas à des bactériémies et ne représentant que 5% des IIP, elles ont été associées aux bactériémies dans ce tableau.

Tableau 4. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques selon le type d'IIP

	Pneumonie	Méningite	IOA	Bactériémie + ILA
N	45	10	4	21
Tranche d'âge				
< 50 ans	16 (35 %)	9 (90 %)	1 (25 %)	9 (42 %)
50-64 ans	29 (65 %)	1 (10 %)	3 (75 %)	12 (57 %)
Sexe				
Masculin	28 (62 %)	7 (70 %)	1 (25 %)	13 (38 %)
Féminin	17 (38 %)	3 (30 %)	3 (75 %)	8 (62 %)
Service d'hospitalisation				
Chirurgie	0	1 (10 %)	1 (25 %)	3 (14 %)
Médecine	24 (53 %)	4 (40 %)	2 (50 %)	11 (53 %)
Réanimation/USC	21 (47 %)	5 (50 %)	1 (25 %)	7 (33 %)
Durée médiane d'hospitalisation (IQR) en jour	10 (6-15)	8 (3-14)	39 (29-42)	8 (3-14)
Décès	7 (15 %)	2 (20 %)	0	7 (33)
Indications à la vaccination	23 (51 %)	3 (30 %)	3 (75 %)	10 (48 %)
Tabac	21 (47 %)	2 (20 %)	2 (50%)	7 (33 %)
Alcool	17 (38 %)	2 (20 %)	0	6 (29 %)

F. Pneumonies associées à une bactériémie à *Streptococcus pneumoniae*

1. Indications à la vaccination antérieures à l'épisode d'IIP

Les comorbidités constituant une indication à la vaccination antipneumococcique les plus fréquents étaient un traitement par chimiothérapie (15%) et la présence d'une pathologie respiratoire chronique (13%).

Un tabagisme actif était retrouvé chez 54% des hommes.

Parmi les 23 patients qui avaient une indication à la vaccination antérieure à l'épisode de pneumonie, 16 avaient un facteur de risque à la vaccination, 5 en avaient deux et 2 patients avaient 3 ou plus facteurs de risque.

2. Présentations cliniques

Les principaux signes cliniques présents lors de l'épisode sont détaillés dans le tableau 5. Une hyperthermie était présente chez 76% des patients, une toux et une oxygénorequérance ont été retrouvées chez 53% des patients. Huit pourcents des patients présentaient des crachats hémoptoïques ou une hémoptysie. Trois épisodes ont été compliqués d'abcès pulmonaires. Deux patients avaient une grippe prouvée associée. Vingt-et-un patients ont présenté des signes extra-pulmonaires (liés ou non à la pneumonie) les ayant conduit à consulter. Ces signes sont représentés dans le tableau 6.

Quand elle était réalisée (chez 23 cas sur 45), la recherche de l'antigène libre urinaire était positive dans 87% des cas.

Tableau 5. Signes cliniques présents lors des épisodes de pneumonie bactériémique

Signes cliniques	n	(%)
Hyperthermie	34	76%
Toux	24	53%
Oxygéo-requérance	24	53%
Signes extra-pulmonaires	21	47%
Dyspnée	20	44%
Douleur thoracique	17	38%
Détresse respiratoire	14	31%
Pleurésie	12	27%
Atteinte bilatérale	9	20%
Antigène libre urinaire positif (n=23)	20	87%
PSDP	13	29%

Tableau 6. Signes extra-pulmonaires et pathologies associées ayant conduit à consulter

	n
Troubles de la vigilance	7
Syndrome pseudo-grippal	5
Grippe objectivée	2
Ictère cutanéomuqueux	2
Infection urinaire	1
Signes digestifs	2
Altération de l'état général	1
Malaise/lipothymie	1

3. Prise en charge

Cinquante-trois pourcent des patients ont été initialement pris en charge en dehors de la réanimation. La durée médiane d'hospitalisation était de 10 jours (IQR [6-16 jours]) avec une durée maximale de 55 jours. Cette durée d'hospitalisation de 55 jours était liée à la découverte d'une cirrhose qui s'est décompensée pendant l'hospitalisation.

L'antibiothérapie probabiliste la plus utilisée (26 cas soit 58%) était les céphalosporines de troisième génération administrées par voie intraveineuse (C3G IV) (Tableau 7). Dans 15 cas sur les 26, il s'agissait de patients hospitalisés en réanimation ou en soins continus.

Tableau 7. Antibiothérapie probabiliste de première ligne utilisée lors des épisodes de pneumonie.

Molécules	n	%
C3G IV	26	58%
Amoxicilline-acide clavulanique	16	35.5%
Amoxicilline	2	4.5%

Quand une bithérapie probabiliste était utilisée, la deuxième molécule était la spiramycine (17.5%) ou la lévofloxacine (12%). Après documentation, l'antibiothérapie probabiliste était relayée dans 45% des cas par amoxicilline et dans 13% des cas par amoxicilline-acide clavulanique. Dans 29 % des cas, le traitement probabiliste était maintenu.

4. Evolution, gravité de l'épisode

Vingt-huit patients (62%) ont nécessité une prise en charge en réanimation, dont 75% dans la phase initiale de la prise en charge. Onze patients (24%) ont bénéficié d'une ventilation mécanique après intubation orotrachéale. Un tiers des patients a présenté un état de choc septique ou sepsis.

Sept patients (16%) sont décédés pendant l'hospitalisation : parmi eux, 6 ont été hospitalisés en réanimation ou USC dès la phase initiale. Six des 7 patients décédés avaient une indication à la vaccination connue avant l'hospitalisation et n'avaient pas

été vaccinés. Celui qui n'avait pas d'indication avait comme comorbidité une toxicomanie IV.

G. Méningites

Les caractéristiques des méningites sont représentées dans le tableau 8. Trois patients présentaient une sinusite (30%) et 4 cas étaient associés à une bactériémie.

Tableau 8. Présentation clinique des méningites

Signes cliniques	n	%
Hyperthermie	9	90%
Troubles de la vigilance	7	70%
Céphalées	6	60%
Syndrome méningé	6	60%
Signes extra-neurologiques	5	50%
Crise convulsive	1	10%

Tous les patients ont reçu en traitement probabiliste des C3G IV associées dans 20% des cas à l'amoxicilline, la gentamicine chez un patient et à la vancomycine chez deux patients dans un contexte de post-opératoire de neurochirurgie.

L'antibiothérapie a été relayée par amoxicilline chez deux patients.

Trois cas (30%) étaient liés à une souche PSDP. Pour les cas liés à une PSDP l'antibiothérapie par C3G IV avait été maintenue chez 2 cas, le 3^{ème} étant décédé dès la phase initiale (sous C3G IV).

Au total, 7 patients ont nécessité une hospitalisation en réanimation dont 5 dès la phase initiale.

Deux patients sont décédés, les deux dans un délai de 2 jours. Ils n'avaient pas d'indication à la vaccination. Ils avaient comme comorbidité une hydrocéphalie congénitale non opérée et une toxicomanie IV.

H. Evolution

1. Facteurs de risque découverts en hospitalisation et recherche de facteur de risque

Pour 8 patients, une indication à la vaccination a été diagnostiquée pendant l'hospitalisation : découverte de pathologie respiratoire chronique (3 patients), découverte de cirrhose (4 cas) et une brèche ostéoméningée à la suite d'une chirurgie d'adénome hypophysaire.

Douze patients (15%) ont bénéficié d'une recherche de facteur de risque, parmi lesquels 10 ont bénéficié d'une sérologie VIH (revenue négative pour tous les patients), 5 d'une électrophorèse des protéines sériques et 4 orientés vers une consultation spécialisée en vue d'intégrer l'étude SPIDAC. Parmi les 4 patients orientés vers l'étude SPIDAC, 3 se sont présentés à la consultation. Il s'agissait de deux cas de méningite dont une à la suite d'une sinusite frontale et une spondylodiscite. Après un an de suivi, la recherche de facteur prédisposant avait été négative pour ces patients.

2. Vaccination

A la sortie d'hospitalisation, le vaccin a été conseillé chez 7 patients. Ces patients étaient hospitalisés en maladies infectieuses, en chirurgie cardiaque après une greffe cardiaque, en pneumologie, en réanimation neurochirurgicale et en rhumatologie.

Vingt-trois patients ont été suivis après l'épisode d'IIP. Pendant le suivi, 10 patients (43%) ont reçu une prescription de vaccin par un chirurgien cardiaque, un hématologue, un infectiologue, un pneumologue ou le médecin assurant le suivi dans le cadre de l'enquête SPIDAC. Parmi eux 6 ont été vaccinés, pour 5 d'entre eux le schéma vaccinal avait été renseigné (PCV13 puis PPV23).

Deux patients ont été vaccinés par le médecin assurant le suivi dans le cadre de l'enquête SPIDAC. Une patiente a été vaccinée par son médecin traitant. Elle avait une corticothérapie pour une arthrite inflammatoire.

Une patiente avait été vaccinée 2012 après une splénectomie dans le cadre du traitement d'un lymphome. A la suite de l'épisode de pneumonie bactériémique, une nouvelle dose de PVV23 a été administrée.

3. Décès

Au total, 16 patients sont décédés pendant l'hospitalisation (20%). Parmi eux 10 (62.5%) avaient une indication à la vaccination réparties de la façon suivante :

- 7 patients : un facteur de risque
- 1 patient : 2 facteurs de risque
- 2 patients : 3 facteurs de risque

Cinq patients avaient été traités par chimiothérapie, 3 patients avaient une insuffisance hépatique, une immunodépression était présente chez 3 patients, 2 étaient diabétiques, un patient avait une insuffisance respiratoire et un patient avait une insuffisance cardiaque. Les patients décédés n'avaient pas été vaccinés.

L'âge médian était de 52 ans (IQR[42-61]) , avec un minimum de 34 ans (Tableau 9).

Pour 7 cas de décès (43.7%), la souche était une PSDP.

La mortalité pour les cas de PSDP était de 26%.

Tableau 9. Caractéristiques des patients décédés lors de l'hospitalisation

	n	%
Tranche d'âge		
< 50 ans	7	43.8
50-64 ans	9	56.2
Sexe		
Masculin	13	81.2
Féminin	3	18.8
Délai médian de décès (IQR) en jours	4.5	1-13.25
Indications à la vaccination	10	62.5
Services d'hospitalisation		
Réanimation/USC	13	81.2
Médecine/Chirurgie	3	18.8
Tabac	2	12.5
Alcool	5	31.6
PSDP	7	43.7

Deux autres patients sont décédés pendant le suivi. Les deux patients sont décédés des suites d'une néoplasies.

DISCUSSION

Cette étude a concerné les patients hospitalisés dans les hôpitaux publiques des départements Nord et Pas-de-Calais. Elle décrit les caractéristiques des épisodes d'IIP en 2017 se focalisant sur les plus fréquentes (les pneumonies bactériémiques et les méningites). Les indications à la vaccination et la vaccination dans le cas échéant ont été également recherchées.

La population étudiée était comparable aux études précédentes sur les IIP avec une discrète surreprésentation masculine (61 %) (49). Cette surreprésentation masculine est notamment retrouvée dans la catégorie des pneumonies bactériémiques où les hommes représentent 62% de la population. Cette tendance a été également retrouvée dans une étude américaine cherchant à décrire les pneumonies bactériémiques à pneumocoque en reprenant les données des patients hospitalisés aux États-Unis et la base de données internationales des pneumonies aiguës communautaires CAPO (www.caposite.com) (44).

En comparant les hommes des femmes en ce qui concerne les pneumonies bactériémiques, la seule différence était la présence d'un tabagisme actif plus important. En effet, bien que la tabagisme ne soit pas une indication à vacciner en France, certaines études ont montré une augmentation du risque d'IIP notamment de pneumonie bactériémique chez les patients tabagiques (16,19,27,50,51).

L'âge médian était de 53 ans (IQR [41-60]), les patients âgés de plus de 50 ans représentant 56% de la population d'étude. Ce qui est cohérent avec les données de la littérature qui montrent une augmentation de l'incidence des IIP avec l'âge (52). Les patients qui ont présenté une méningite étaient plus jeunes avec un âge médian de 40 ans (IQR[34-41]), 90% d'entre eux ayant moins de 50 ans. Une récente étude française

à partir des données des cohortes COMBAT (Cohorte nationale Observationnelle des Méningites Bactériennes communautaires de l'Adulte) et SIIP (Surveillance des IIP) , bien que ne s'intéressant pas aux mêmes tranches d'âge de la nôtre, a montré que les patients présentant des méningites à pneumocoque étaient significativement plus jeunes que ceux présentant les autres types d'IIP avec un âge médian à 60.2 ans (IQR [48.4-68.3]) vs 70.9 ans (IQR[56.2-83.5]) ($p < 0.001$) (49) .

La répartition des types de présentations cliniques était semblable à celle retrouvée dans la littérature avec une prédominance des pneumonies bactériémiques, représentant 54% des IIP, et du sérotype 3 (24,53,54). En effet, le PCV13 a eu pour effet la diminution des IIP causées par les souches vaccinales à l'exception du sérotype 3 qui reste prédominant dans plusieurs séries et serait associé à un pouvoir invasif et des complications plus importantes (15,30,49,55).

La saisonnalité des infections avec un pic hivernal est bien respectée correspondant avec l'épidémie de grippe 2017-2018 (56). En effet, des modèles animaux ont montré que les lésions causées par les infections virales notamment la grippe saisonnière augmenteraient non seulement le risque d'invasion mais aussi la sécrétion du pneumocoque, augmentant ainsi sa contagiosité (6,57).

La proportion des souches PSDP était de 34%, ce qui est supérieure à la moyenne nationale qui est à autour de 20% (29,58,59). Lors d'un rapport des ORP montrant l'évolution des PSDP entre 2009 et 2013, en 2013 le Nord-Pas-de-Calais avait un taux de PSDP chez l'adulte (sang + LCS) de 19.5% qui était inférieure à la moyenne nationale (24.5%) (60). Nous ne disposons pas de données récentes de comparaison de région. La proportion élevée de PSDP pourrait être liée à la présence cas d'une comorbidité indiquant la vaccination chez 57% des cas liés à une PSDP. Ce pourcentage est supérieur dans les cas liés à une PSDP à celui de la population totale

de l'étude (49%), la présence de maladies chroniques étant un facteur de risque de résistance à la pénicilline par la fréquence d'exposition aux antibiotiques et la fréquence d'hospitalisation (61). Dans notre série, les cas liés à une PSDP sembleraient être plus sévères que les autres avec une mortalité à 27% (celles cas non liés à une PSDP étant de 19.5%) et 43.7% des décès étaient liés à une PSDP. Ce facteur pronostic n'est pas retrouvé dans la littérature. En effet, plusieurs études n'ont pas retrouvé d'augmentation de la mortalité en cas de PSDP(62–65).

La pneumonie bactériémique reste une maladie grave avec un taux d'hospitalisation en réanimation de 62%, dont 3 quarts dès la phase initiale. Un quart de ces patient a bénéficié d'une intubation orotrachéale, un quart a présenté un choc septique ou sepsis, avec un taux de décès de 15%, ce qui est comparable aux données de la littérature (44,66). La prise en charge thérapeutique probabiliste était en adéquation avec les recommandations nationales : les molécules les plus utilisées étaient les C3G IV, suivie de l'amoxicilline et acide clavulanique et l'amoxicilline (67). Les pneumonies avec atteinte bilatérale retrouvés chez 9 patients hospitalisés en réanimation sont connues pour être un facteur de mauvais pronostic dans la littérature (4).

Concernant les méningites, 7 patients sur 10 ont été pris en charge en réanimation, dont 5 dans la phase initiale. Le faible effectif ne nous permet pas de tirer de conclusion. Néanmoins, en ce qui concerne le traitement, on constate une adéquation avec les recommandations nationales avec 100% des patients traités en probabiliste par C3G IV, bien que la posologie n'ait été retrouvée dans tous les dossiers (68).

Près de la moitié de notre population d'étude (49%) avait une indication à la vaccination antérieure à l'épisode d'IIP mais la vaccination n'avait été documentée que chez 2 patientes, représentant une couverture vaccinale dans cette population à risque de 5%. Les données de la littérature concernant la couverture vaccinale sont très

hétérogènes en fonction de la population étudiée. Santé Publique France estime le taux de couverture vaccinale chez les individus âgés de plus de 5 ans et moins de 65 ans à 8.3% (69). Une étude similaire à la nôtre, réalisée entre 2006 et 2010 en Irlande reprenant les cas d'IIP dans un hôpital publique, retrouvait une couverture vaccinale de 11% chez les personnes âgés de 18 à 64 ans (70). Les données de cette étude sont difficiles à comparer à la nôtre étant donné la modification des recommandations vaccinales depuis l'époque de cette étude. L'étude de Schmedt *et al*, réalisée entre 2013 et 2014 en Allemagne avait retrouvé une couverture globale similaire à la nôtre (4.4%) avec une hétérogénéité selon l'indication. Il s'agissait d'une cohorte suivant les patients à risque après le diagnostic du facteur prédisposant selon les recommandations allemandes, et contrairement à notre étude les patients n'étaient pas forcément hospitalisés pour une IIP au moment de l'inclusion. En France, une étude avait été réalisée dans deux services du CHU de Nice et retrouvait une couverture vaccinale de 15%, les patients à risque représentaient 45% des cas (71).

Une étude monocentrique prospective par Richard *et al*, qui avait pour objectif d'évaluer la couverture vaccinale des patients hospitalisés dans un service de médecine recevant des patients à risque à l'hôpital Bégin avait retrouvé une couverture de 30% dans la population à risque (72). La couverture vaccinale était également hétérogène selon le facteur de risque. La meilleure couverture vaccinale (75%) a été retrouvée chez les patients traités par une corticothérapie, immunosuppresseurs et/ou biothérapie pour une maladie auto-immune. Schmedt *et al* retrouvaient également une meilleure couverture chez les patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde traitée par immunosuppresseur (11.5%). Dans notre série, la proportion des patients traités par immunosuppresseur et autres états d'immunosuppression était de 19%, constituant le deuxième facteur de risque le plus

fréquent. Le facteur de risque le plus représenté, dans notre étude, étant une chimiothérapie pour une hémopathie ou un cancer solide (20%).

Dans notre étude, le troisième facteur le plus présent était un diabète quel que soit le type non équilibré sous régime seul. Il représentait 17% des patients ayant une indication à la vaccination antérieure à l'IIP. En effet, le risque pour une personne diabétique de présenter une IIP est 2.3 fois supérieure à la population générale (73). Ce surrisque est lié à des anomalies des mécanismes de défense de l'hôte, une déficience dans la réponse des anticorps, de l'immunité cellulaire et de la fonction leucocytaire ainsi qu'aux comorbidités chroniques des personnes diabétiques. La réponse vaccinale n'est cependant pas altérée, d'où la nécessité de vacciner ces patients (74). Chez les diabétiques, la couverture vaccinale déclarée était estimée à 29% en France et 52% aux Etats-Unis (73,75). Dans cette population, l'adhésion vaccinale est globalement bonne lorsque le vaccin est proposé par le médecin traitant, les patients diabétiques étant le plus souvent vaccinés par leur médecin traitant (73).

Les données de la littérature montrent que la vaccination antipneumococcique est peu proposée en médecine de ville. Les études s'intéressant aux freins à la vaccination en médecine de ville évoquent le manque de temps et d'information sur les patients à risque, le risque lié aux IIP (incidence, FdR et gravité) car les médecins de ville ne sont pas confrontés aux IIP. Les autres causes évoquées sont l'absence d'information sur les antécédents vaccinaux et le flou sur la responsabilité de vacciner (ville ou hôpital) (76–79).

Dans notre étude nous ne retrouvons que 7% patients ayant des cardiopathies chroniques ce qui paraît faible par rapport aux données de la littérature (22). La littérature met également en évidence une sous-vaccination des patients suivis pour des maladies cardio-vasculaires par manque d'information sur les risques d'IIP et ses

implications de la part des cardiologues (72). La faible proportion de patient ayant une cardiopathie chronique dans notre série pourrait être expliquée par le fait que les patients étaient âgés de moins de 65 ans.

Dans notre étude, seul un Patient Vivant avec le VIH (PVVIH) a été inclus. En effet, avant l'ère de la trithérapie antirétrovirale l'incidence des IIP était plus de 100 fois plus élevée que dans la population générale (80,81). L'avènement de la trithérapie antirétrovirale et la vaccination antipneumococcique par le VPC13 ont permis une réduction importante de l'incidence des IIP chez les PVVIH (80,82,83). Les PVVIH sont le plus souvent vaccinées par leurs médecins spécialistes du VIH et ont une meilleure couverture vaccinale que les autres catégories à risque (72). Dans les études de Richard et Schmedt, la pathologie ayant la deuxième meilleure couverture vaccinale était le VIH (respectivement 50% et 9.9%). Dans une autre étude canadienne reprenant les cas d'IIP de 2000 à 2010 chez les PVVIH, la couverture était de 78% (28,72,82). Cependant, bien que la couverture vaccinale soit meilleure que dans les autres catégories à risque et que la vaccination soit efficace, certaines études ont montré une persistance d'un risque chez les PVVIH supérieur à la population générale même en cas de bon contrôle immuno-virologique et vaccination (23,82,84). L'inclusion d'un seul PVVIH dans notre étude pourrait être un biais de déclaration.

Dans notre étude, la vaccination antérieure à l'épisode d'IIP n'a pu être confirmée que chez deux patientes. Le faible taux de traçabilité de la vaccination est un biais dans l'évaluation de la couverture vaccinale. Cette faible traçabilité est également retrouvée dans la littérature (71,72,77,85).

La vaccination n'a été recommandée que dans 7 cas à la sortie et 10 cas pendant le suivi, ce qui suggère le manque d'information également de la part des médecins hospitaliers sur les indications de vaccination antipneumococcique notamment après

une pneumonie bactériémique. Dans notre étude, les médecins vaccinateurs ont été un chirurgien cardiaque, un hématologue, un infectiologue, un pneumologue ou le médecin assurant le suivi dans le cadre de l'enquête SPIDAC, ce qui est conforme aux données de la littérature qui montre que les rhumatologues, les infectiologues et les médecins suivants les patients immunodéprimés sont les médecins qui respectent le mieux les recommandations vaccinales (28,72).

La mortalité globale dans notre étude était de 20%, ce qui est similaire aux données de la littérature (70). Chez les patients hospitalisés en réanimation, le pourcentage des patients ayant une indication à la vaccination était de 63%. Les facteurs de mauvais pronostics retrouvés dans notre série (âge supérieur à 50 ans, sexe masculin, souche PSDP et consommation d'alcool) sont, à l'exception d'une infection à PSDP, des facteurs pronostics connus dans la littérature (4,16,44). Le sérotype 3 connu pour être un facteur de mauvais pronostic avait été retrouvé chez 16% des patients hospitalisés en réanimation et chez aucun des patients décédés (4).

Toutes ces données font des IIP des maladies graves mais dont l'incidence peut nettement diminuer avec la vaccination, d'où l'intérêt d'améliorer la couverture vaccinale chez les patients à risques.

Propositions pour l'amélioration de la couverture vaccinale :

Avant l'épisode d'IIP, améliorer la couverture vaccinale nécessite d'identifier les personnes à risque et saisir toutes les opportunités de vaccination :

- Pour les patients d'une file active hospitalière ou ambulatoire, le statut vaccinal doit être renseigné (77,78,85). L'utilisation d'un carnet de vaccination électronique pourrait aider dans la connaissance du statut vaccinal et serait acceptée par les patients comme l'est le carnet glycémique électronique

(28,73). En forme d'application mobile à remplir par le médecin vaccinateur, ce carnet sera encore plus utile car évitera les oublis.

- La nomination d'un référent médical ou paramédical de vaccination qui aura pour mission, pour tous nouveaux patients quel que soit le motif d'hospitalisation, de vérifier les FdR et la vaccination antérieure, et dans le cas échéant prescrire la vaccination (86).
- L'amélioration de la traçabilité de la vaccination et l'intégration des indications à la vaccination dans le dossier médical informatisé (72,77,85). En effet, l'utilisation des notifications (pop-up) de rappels sur la page de prescription d'un logiciel et même des prescriptions automatiques générées lors qu'il existe une indication intégrée dans le dossier médical, ont montré leur efficacité dans l'amélioration de la couverture vaccinale (87,88).
- L'amélioration de la relation entre la médecine hospitalière et la médecine de ville est importante pour le rappel des recommandations vaccinale et les risques de la maladie (72). De même, le rôle du pharmacien comme vaccinateur doit être plus développé (73). La vaccination antipneumococcique peut être proposée en même temps que la vaccination antigrippale, les facteurs de risque étant à quelques exceptions près les mêmes et que la co-administration des deux vaccins a montré une efficacité sur l'augmentation de la couverture vaccinale antipneumococcique (39,76,83). En effet, le taux de vaccination contre la grippe chez l'adulte tous classes d'âges confondus en France est 4 fois plus élevé que celui pour la vaccination antipneumococcique (47).
- L'utilisation des affiches d'information comme pour la vaccination antigrippale pourrait également améliorer la couverture vaccinale car la population ignore

l'existence de ce vaccin, ses indications et surtout la morbi-mortalité associée (72,77,89).

- La formation des jeunes médecins et internes à la vaccination : lors de l'accueil des nouveaux internes dans plusieurs centres des cours et/ou des livrets d'accueil sont proposés. Ces outils peuvent servir à les sensibiliser à rechercher et vacciner les personnes à risque car les activités de sensibilisation à la maladie et ses risques ont montré leur efficacité (90).

Lors d'une hospitalisation pour IIP, il est important de renseigner le statut vaccinal des patients, rechercher les facteurs de risque et programmer à la sortie une consultation de suivi. Cela pourra être le rôle du « référent vaccination » cité plus-haut.

Lors de la consultation de suivi seront réalisés une vérification du carnet de vaccination, le bilan des facteurs de risque et la mise en place d'une vaccination en cas d'indication. Cette consultation de suivi réglerait le problème de l'incertitude quant à la responsabilité de la vaccination par le médecin hospitalier ou le médecin traitant et quant au moment adéquat de vacciner par rapport à un épisode aigu (28,78).

Limites :

Ce travail comporte de nombreuses limites. Il s'agit d'un travail rétrospectif avec de nombreuses données manquantes. Bien qu'elle soit multicentrique, la faible puissance notamment dans les sous-groupes ne permet pas d'extrapoler les résultats.

Dans notre étude, il existe un biais de déclaration de la vaccination. Les données concernant la vaccination, très peu renseignées dans les dossiers, ne permettent pas

d'évaluer la couverture vaccinale qui semble faible par rapport aux données de la littérature.

Notre étude a été faite à partir des données des ORP où les souches sont classées par sérotype, un sérotypage aurait été plus intéressant pour évaluer la circulation des sérotypes vaccinaux qui auraient pu être évités par la vaccination. En outre, la proportion des sérotypes non classés est plus importante que celle rapportée au niveau national et de la littérature qui varie entre 0 et 17.5% (40,49,91).

L'étude n'a pas pu prendre en compte les vaccinations par les médecins traitant après avoir été renseignés par le courrier d'hospitalisation de la nécessité de vacciner après l'épisode d'IIP.

Cette étude mérite une étude complémentaire prospective (afin de minimiser les données manquantes), cas-témoins, avec prise en compte des freins à la vaccination de la part des médecins comme des patients et le sérotypage des souches. Cette étude complémentaire permettra d'évaluer la modification des pratiques avec les nouvelles recommandations vaccinales que notre étude n'aurait pas pu montrer par manque de recul et d'élaborer des stratégies pour l'amélioration de la prise en charge des patients.

CONCLUSION

Près de la moitié de notre population d'étude avaient une indication à la vaccination et seulement 5% avaient été vaccinés antérieurement suggérant un défaut d'information sur les risques d'IIP. Les épisodes d'IIP ont nécessité une hospitalisation en soins continus ou en réanimation dans plus la moitié des cas et 20% des patients sont décédés pendant l'hospitalisation. Les infections liées à une PSDP représentaient plus d'un tiers du nombre total et responsable de 43% des décès. Nous avons montré que même après recommandation à la sortie d'hospitalisation, peu de patients ont été vaccinés pendant le suivi.

En perspective, une plus large diffusion des recommandations vaccinales auprès des jeunes médecins et des médecins généralistes, la nomination d'un référent vaccination au sein des services et l'intégration dans le dossier médical informatisé des indications à la vaccination sont des pistes pour améliorer la prise en charge des patients car la première étape de la prévention est l'identification des patients à risque.

REFERENCES

1. Manzano C. Caractérisation structurale et fonctionnelle des composants du pilus de *Streptococcus pneumoniae* : vers une meilleure compréhension de la biogénèse des pili. [Internet] [phdthesis]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I; 2009 [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00537697>
2. Varon E. Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité. *Archives de Pédiatrie*. sept 2001;8:752-6.
3. Gillespie SH, Balakrishnan I. Pathogenesis of pneumococcal infection. *J Med Microbiol*. déc 2000;49(12):1057-67.
4. Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. avr 2009;30(2):189-209.
5. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis*. déc 1980;142(6):923-33.
6. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. juin 2018;16(6):355-67.
7. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60273.
8. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133-61.
9. WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_French_R1.pdf [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_French_R1.pdf
10. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 10 nov 2018;392(10159):1736-88.
11. European Invasive Bacterial Disease Surveillance Network (EU-IBD) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-and-laboratory-networks/eu-ibd>
12. Invasive pneumococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019 [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>
13. SPF. Bulletin EPIBAC n°7 du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-et-](#)

14. Ouldali N, Varon E, Levy C, Angoulvant F, Georges S, Ploy M-C, et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis.* janv 2021;21(1):137-47.
15. Accueil - Centre National de Référence des Pneumocoques [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com/>
16. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* oct 2015;70(10):984-9.
17. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people hospitalized with diabetes mellitus: English record-linkage studies. *Diabet Med.* déc 2013;30(12):1412-9.
18. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 1 août 2005;192(3):377-86.
19. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med.* 9 mars 2000;342(10):681-9.
20. Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect.* oct 2012;42(10):517-24.
21. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax.* août 2010;65(8):698-702.
22. Garrouste-Orgeas M, Azoulay E, Ruckly S, Schwebel C, de Montmollin E, Bedos J-P, et al. Diabetes was the only comorbid condition associated with mortality of invasive pneumococcal infection in ICU patients: a multicenter observational study from the Outcomerea research group. *Infection.* 4 juill 2018;
23. Garcia Garrido HM, Mak AMR, Wit FWNM, Wong GWM, Knol MJ, Vollaard A, et al. Incidence and Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease and Community-acquired Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in a High-income Setting. *Clin Infect Dis.* 24 juin 2020;71(1):41-50.
24. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect.* mai 2014;20 Suppl 5:45-51.
25. Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis.* août 2015;37:30-5.
26. Winje BA, Vestrheim DF, White RA, Steens A. The Risk of Invasive Pneumococcal Disease Differs between Risk Groups in Norway Following Widespread Use of the 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Children. *Microorganisms.* 20 août 2021;9(8):1774.

27. Cruickshank HC, Jefferies JM, Clarke SC. Lifestyle risk factors for invasive pneumococcal disease: a systematic review. *BMJ Open*. 20 juin 2014;4(6):e005224.
28. Schmedt N, Schiffner-Rohe J, Sprenger R, Walker J, von Eiff C, Häckl D. Pneumococcal vaccination rates in immunocompromised patients-A cohort study based on claims data from more than 200,000 patients in Germany. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0220848.
29. file.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/39-2018-epidemiologie-2017/file>
30. Varon E, Gaillat J. Pneumocoque. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 nov 2020;12:A6-10.
31. HCSP. Infections à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les adultes [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 mars [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614>
32. Amaro R, Liapikou A, Cilloniz C, Gabarrus A, Marco F, Sellares J, et al. Predictive and prognostic factors in patients with blood-culture-positive community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J*. 2016;48(3):797-807.
33. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. mai 2014;20 Suppl 5:52-8.
34. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2009;49(2):205-12.
35. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill*. 28 août 2008;13(35).
36. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine*. 3 janv 2015;33(2):359-66.
37. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 15 oct 2014;59(8):1066-73.
38. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=322>
39. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 19 mars 2015;372(12):1114-25.
40. Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax*. mai 2019;74(5):473-82.

41. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani NJ, 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.* juin 2015;15(6):629.
42. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Front Immunol.* 25 sept 2019;10:2247.
43. WHO | Pneumococcal disease [Internet]. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/en/>
44. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, Peyrani P, Uriarte SM, Arnold FW, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection.* déc 2015;43(6):729-38.
45. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2010;10(5):317-28.
46. Poil AR, Shaukat A, Kumar D. Pneumococcal Meningitis Complicated by Cerebral Vasculitis, Abscess, Hydrocephalus, and Hearing Loss. *Case Rep Infect Dis.* 2018;2018:8528023.
47. Blasi F, Akova M, Bonanni P, Dartois N, Sauty E, Webber C, et al. Community-acquired pneumonia in adults: Highlighting missed opportunities for vaccination. *Eur J Intern Med.* janv 2017;37:13-8.
48. CASFM / EUCAST V2.0 Mai 2019 [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2019 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2019/05/06/casfm-eucast-2019-v2/>
49. Benadji A, Duval X, Danis K, Hoen B, Page B, Béraud G, et al. Relationship between serotypes, disease characteristics and 30-day mortality in adults with invasive pneumococcal disease. *Infection.* 1 sept 2021;
50. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* mars 2014;1(1):ofu024.
51. Flory JH, Joffe M, Fishman NO, Edelstein PH, Metlay JP. Socioeconomic risk factors for bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults. *Epidemiol Infect.* mai 2009;137(5):717-26.
52. Epaulard O, Chavanet P, Lanotte P, Launay O, Lévy-bruhl D, Mootien J, et al. La vaccination anti-pneumococcique est insuffisamment réalisée chez les patients à risque : à propos de 693 cas d'infections invasives à pneumocoque. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 juin 2018;48(4, Supplement):S30-1.
53. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA.* 4 avr 2001;285(13):1729-35.
54. Accueil - Centre National de Référence des Pneumocoques [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com/>

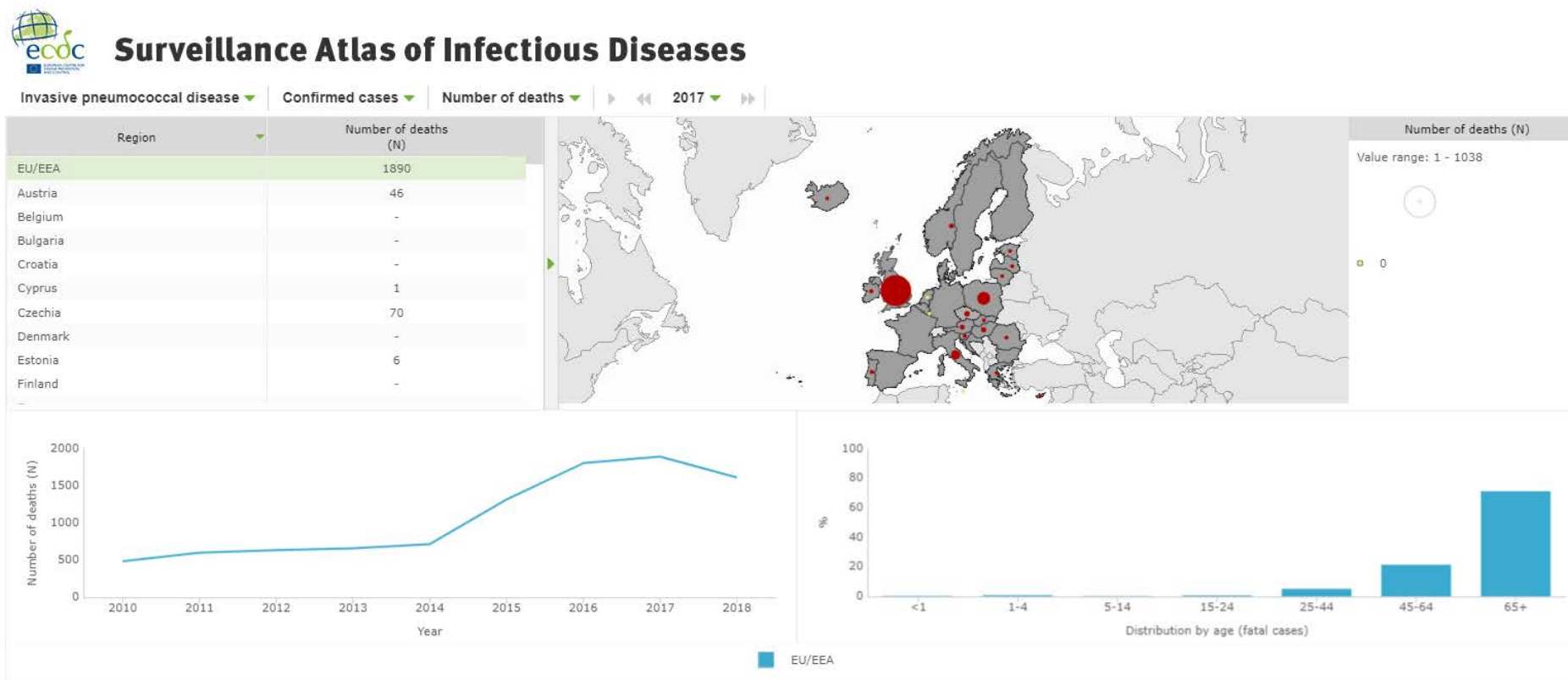
55. Subramanian R, Liyanapathirana V, Barua N, Sun R, Wang MH, Ng R, et al. Persistence of Pneumococcal Serotype 3 in Adult Pneumococcal Disease in Hong Kong. *Vaccines (Basel)*. 7 juill 2021;9(7):756.
56. SPF. Surveillance de la grippe en France, saison 2017-2018 [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2017-2018>
57. Domenech de Cellès M, Arduin H, Lévy-Bruhl D, Georges S, Souty C, Guillemot D, et al. Unraveling the seasonal epidemiology of pneumococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 janv 2019;116(5):1802-7.
58. Georges H, Leroy O. Prise en charge des infections à *Streptococcus pneumoniae* : ce qui a changé en 15 ans. *Méd Intensive Réa*. 1 mai 2017;26(3):167-76.
59. Danis K, Varon E, Lepoutre A, Janssen C, Forestier E, Epaulard O, et al. Factors Associated With Severe Nonmeningitis Invasive Pneumococcal Disease in Adults in France. *Open Forum Infect Dis*. déc 2019;6(12):ofz510.
60. Brieu N, Varon E, Baraduc R, Brun M, Chardon H, Cremniter J, et al. Observatoires régionaux du pneumocoque : évolution de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* isolés en France entre 2009 et 2013. *Journal des Anti-infectieux*. 1 déc 2015;17(4):145-50.
61. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A, Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2005;40(9):1288-97.
62. Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Díaz V, Verdaguer R, Dorca J, et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J*. sept 2008;32(3):733-9.
63. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med*. 24 août 1995;333(8):474-80.
64. Yu VL, Chiou CCC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2003;37(2):230-7.
65. Danis K, Varon E, Lepoutre A, Janssen C, Forestier E, Epaulard O, et al. Factors Associated With Severe Nonmeningitis Invasive Pneumococcal Disease in Adults in France. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 déc 2019;6(12):ofz510.
66. Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, de Melker HE, van der Ende A, Vlamincx BJ, Knol MJ. Long-term mortality after IPD and bacteremic versus non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 27 2017;35(14):1749-57.
67. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2011;41(5):221-8.

68. Masson E. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1312344/article/management-of-acute-community-acquired-bacterial-m>
69. Données de couverture vaccinale pneumocoque par groupe d'âge [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: </determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-pneumocoque-par-groupe-d-age>
70. Rock C, Sadlier C, Fitzgerald J, Kelleher M, Dowling C, Kelly S, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease and vaccine provision in a tertiary referral center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2013;32(9):1135-41.
71. Risso K, Naqvi A, Pillet S, Leplatois A, Pulcini C. Défaut de couverture vaccinale pneumococcique chez l'adulte à risque. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 juin 2010;40(6):341-6.
72. Richard C, Le Garlantezec P, Lamand V, Rasamijao V, Rapp C. [Anti-pneumococcal vaccine coverage for hospitalized risk patients: Assessment and suggestions for improvements]. *Ann Pharm Fr.* mai 2016;74(3):244-51.
73. Guillot C, Duputel B, Servy H, Sultan A, Bauduceau B. Le rapport à la vaccination des personnes diabétiques. Résultats préliminaires d'une étude auprès de 3731 personnes diabétiques. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 févr 2020;14(1):58-63.
74. Alcusky MJ, Pawasauskas J. Adherence to Guidelines for Hepatitis B, Pneumococcal, and Influenza Vaccination in Patients With Diabetes. *Clin Diabetes.* juill 2015;33(3):116-22.
75. Villarroel MA, Vahratian A. Vaccination Coverage Among Adults With Diagnosed Diabetes: United States, 2015. *NCHS Data Brief.* déc 2016;(265):1-8.
76. Badertscher N, Morell S, Rosemann T, Tandjung R. General practitioners' experiences, attitudes, and opinions regarding the pneumococcal vaccination for adults: a qualitative study. *Int J Gen Med.* 2012;5:967-74.
77. Goulenok T. Vaccination anti-pneumococcique chez l'adulte : comment améliorer la couverture vaccinale ? *Journal des Anti-infectieux.* 1 juin 2014;16(2):89-98.
78. Middleton DB, Fox DE, Nowalk MP, Skledar SJ, Sokos DR, Zimmerman RK, et al. Overcoming barriers to establishing an inpatient vaccination program for pneumococcus using standing orders. *Infect Control Hosp Epidemiol.* nov 2005;26(11):874-81.
79. Bovier PA, Bouvier Gallacchi M, Chamot E. Swiss primary care physicians reporting of utility and use of recommended vaccinations for adults. *Swiss Med Wkly.* 2 avr 2005;135(13-14):192-9.
80. Lee K-Y, Tsai M-S, Kuo K-C, Tsai J-C, Sun H-Y, Cheng AC, et al. Pneumococcal vaccination among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3700-10.
81. Munier A-L, de Lastours V, Varon E, Donay J-L, Porcher R, Molina J-M. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France from 2000 to 2011: antimicrobial susceptibility and implication of serotypes for vaccination. *Infection.* juin 2013;41(3):663-8.

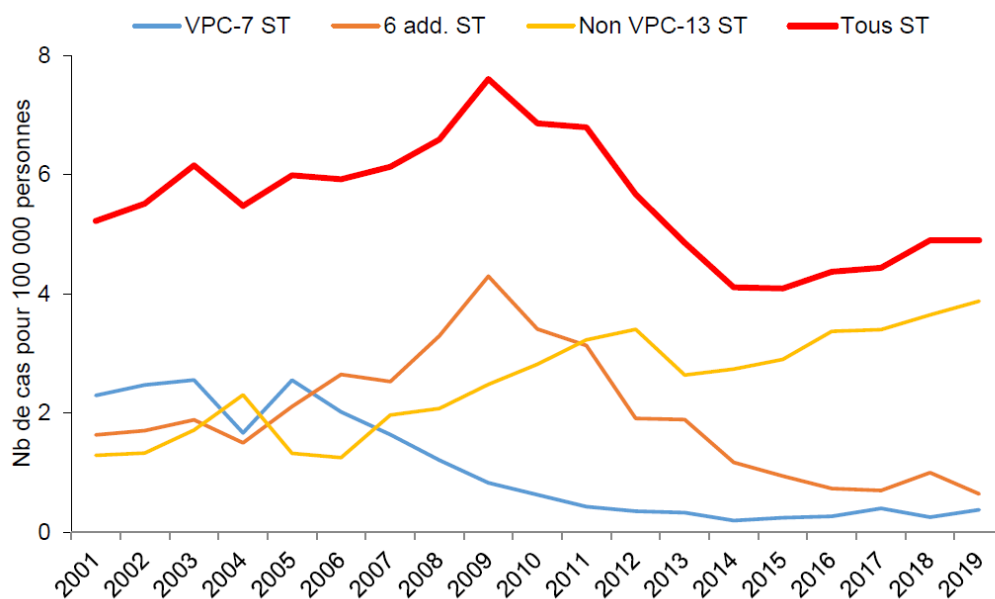
82. Siemieniuk RAC, Gregson DB, Gill MJ. The persisting burden of invasive pneumococcal disease in HIV patients: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 11 nov 2011;11:314.
83. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, Hadler JL, Harrison LH, Reingold AL, et al. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995-2000. *J Infect Dis.* 15 juin 2005;191(12):2038-45.
84. Marcus JL, Baxter R, Leyden WA, Muthulingam D, Yee A, Horberg MA, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Adults in a Large Integrated Healthcare System. *AIDS Patient Care STDS.* 2016;30(10):463-70.
85. Yancey AM, Jundt AB, Nelson KJ. Pneumococcal vaccination process improvement in an acute care setting. *Qual Saf Health Care.* déc 2010;19(6):e61.
86. Thomas CM, Loewen A, Coffin C, Campbell NRC. Improving rates of pneumococcal vaccination on discharge from a tertiary center medical teaching unit: a prospective intervention. *BMC Public Health.* 14 oct 2005;5:110.
87. Dexter PR, Perkins SM, Maharry KS, Jones K, McDonald CJ. Inpatient computer-based standing orders vs physician reminders to increase influenza and pneumococcal vaccination rates: a randomized trial. *JAMA.* 17 nov 2004;292(19):2366-71.
88. Dexter PR, Perkins S, Overhage JM, Maharry K, Kohler RB, McDonald CJ. A Computerized Reminder System to Increase the Use of Preventive Care for Hospitalized Patients. *N Engl J Med.* 27 sept 2001;345(13):965-70.
89. Loubet P, Launay O. [Adult immunisation: General points, hot topics and perspectives]. *Rev Med Interne.* nov 2017;38(11):749-59.
90. Lau D, Hu J, Majumdar SR, Storie DA, Rees SE, Johnson JA. Interventions to improve influenza and pneumococcal vaccination rates among community-dwelling adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* déc 2012;10(6):538-46.
91. Claire J, Varon E. Rapport d'activité 2016. :102.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Evolution des décès rapportés liés aux IIP en EU/EEE



ANNEXE 2 : Incidence des IIP par groupe de sérotype de sérotypes, chez les enfants et adultes de 15 à 64 ans, France métropolitaine.



*VPC7 ST= sérotypes du VPC7, 6 add.ST= sérotypes additionnels du VPC13 ; Non VPC13 ST= sérotypes non contenus dans le VPC13 ; Tous ST= tous les sérotypes identifiés

Source : Santé Publique France : Infections invasives à pneumocoques : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2019.

ANNEXE 3 : Fiche de recueil

Fiche de recueil « étude rétrospective sur les infections invasives à pneumocoque de l'adulte »

I. Identification du patient

Nom :

Prénom :

Sexe : M F

Année de naissance : | _ _ _ _ |

Département de résidence : | _ _ |

Hôpital d'hospitalisation :

Service d'hospitalisation :¹

Date d'hospitalisation : | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

Date de sortie | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

II. Avant l'épisode d'infection invasive à pneumocoque

1. Facteurs de risque

Indications à la vaccination contre le pneumocoque connues : oui non

Si oui,

Insuffisance respiratoire chronique : bronchopneumopathie obstructive, emphysème	
Insuffisances cardiaques chroniques et cardiopathies cyanogènes	
Asthme sévère sous traitement continu	
Insuffisance rénale	
Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non	
Diabète non équilibré par le simple régime	
Brèche ostéoméningée ou implant cochléaire (également candidats à une implantation)	
Asplénie ou hyposplénie (incluant les drépanocytaires majeurs)	
Déficits immunitaires héréditaires	
VIH quel que soit le statut immunologique	
Chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,	
Transplantation ou en attente de transplantation d'organe solide,	
Greffe de cellules souches hématopoïétiques,	
Traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour maladie auto-immune ou inflammatoire chronique,	
Syndrome néphrotique	

¹ Service qui prend qui reçoit les résultats des examens microbiologiques

Nombre de facteurs de risque : | _ _ |

Comorbidités n'indiquant pas la vaccination

Asthme non sévère

Cardiopathie ischémique sans insuffisance cardiaque

Tumeur solide non traité par une chimiothérapie

Tabagisme

Actif Nombre de paquets années | _ _ _ |

Sevré Date de sevrage | _ _ | _ _ _ _ |

Ethylisme

Obésité BMI | _ _ |

Autres comorbidités

2. Antécédents vaccinaux

Vaccination : oui non ne sait pas

Si oui, à jour ? oui non ne sait pas

Schéma vaccinal :

7 valences : oui non ne sait pas

Si oui, nombre de d'infection : | _ | Rappel

Date des injections

Inj 1 | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

Inj 2 | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

Inj 3 | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

Rappel | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

13 valences : oui non ne sait pas

Si oui, nombre de d'infection | _ | Rappel

Date des injections

Inj 1 | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

Inj 2 | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

Inj 3 | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

Rappel | _ _ | _ _ | _ _ _ _ |

23 valences : oui non ne sait pas

13 valences puis 23 valences

Date de l'injections : | __ | __ | ____ |

III. L'épisode

1. Type d'épisode d'infection invasive à pneumocoque

Bactériémie isolée

Méningite

Pneumonie associée à une bactériémie

Infection ostéoarticulaire disséminée

Autres Si oui, lequel

2. Nature du prélèvement

Hémoculture

Liquide cébrospinal

Liquide articulaire

Autres

3. Diagnostic microbiologique

Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline oui non

Sérotype | _ |

Antigénurie pneumocoque réalisée oui non

Si oui, positif négatif

4. Description clinique

Hyperthermie

Automédication (AINS, antiviraux...)

.....

5. Pneumonie associée à une bactériémie :

Hyperthermie

Toux

Dyspnée

Détresse respiratoire

Douleurs thoraciques

Hémoptysie

Epanchement pleural associé

Oxygénothérapie

Durée [_ _]jours, semaines

Abcédation

Bilatérale

Signes extrapulmonaires oui non

Si oui lequel

6. Méningite

Bactériémie associée oui non

Céphalées

Hyperthermie

Signes de focalisation

Syndrome méningé clinique

Trouble de la vigilance

Glasgow [_ _] ou type

Signes extraneurologiques oui non

Si oui lequel

7. Infection ostéoarticulaire disséminée

Articulation native Prothèse

Si prothèse, délai entre pose de prothèse et infection : [_ _] semaines mois années

Spondylite/ spondylodiscite

Troubles neurologiques associés

Bactériémie associée

Signes extra-articulaires

Hyperthermie

8. Traitement

Antibiothérapie probabiliste 1 :

Du |__|__| ____ | au | __ | __ | ____ |

Adaptée oui non

Si non,

Mauvaise diffusion

Non sensibilité de la souche

Dose insuffisante

Antibiothérapie probabiliste 2 :

Du |__|__| ____ | au | __ | __ | ____ |

Adaptée oui non

Si non,

Mauvaise diffusion

Non sensibilité de la souche

Dose insuffisante

Antibiothérapie documentée de première ligne 1

Du |__|__| ____ | au | __ | __ | ____ |

Si antibiothérapie probabiliste adaptée, motif de changement :

Echec

Toxicité

Nouvelle localisation

Allergie

Réduction du spectre

Autres

Antibiothérapie documentée de première ligne 2 :

Motif de changement :

Echec

Toxicité

Nouvelle localisation

Allergie

Autres

Du | __ | __ | ____ | au | __ | __ | ____ |

Antibiothérapie documentée deuxième ligne 1 :

Motif de changement :

Echec

Toxicité

Nouvelle localisation

Récidive

Allergie

Autres

Du | __ | __ | ____ | au | __ | __ | ____ |

Antibiothérapie documentée deuxième ligne 2 :

Motif de changement :

Echec

Toxicité

Nouvelle localisation

Récidive

Allergie

Autres

Du | __ | __ | ____ | au | __ | __ | ____ |

Durée totale de l'antibiothérapie : |__| jours semaines mois

9. Gravité de l'épisode

Décompensation de comorbidité

Choc septique/sepsis

Transfert USI/R

Date d'entrée : |__| |__| | ____ |

Date de sortie : |__| |__| | ____ |

Ventilation mécanique

Récidive

Aggravation secondaire

Décès dans les 7 jours suivant l'admission

Si oui, date de décès |__|__|____|

10. Patients sans facteurs de risque d'une infection invasive à pneumocoque connu

Découverte d'une maladie chronique prédisposant oui non

Si oui, laquelle

Recherche de facteur de risque pendant l'hospitalisation ou programmée à la sortie ?

oui non

Si oui,

Sérologie VIH oui non

Si oui, résultat

Electrophorèse des protéines sériques oui non

Si oui, résultat

Exploration dans le cadre de l'étude SPIDAC²

Patient adressé oui non

Consultation et exploration faite oui non

Si oui, résultat

IV. Après l'épisode

Au 1^{er} Janvier 2019 soit un an d'évolution minimum pour le dernier cas

Séquelles oui non

Si oui,

ORL (perte auditive)

Neuropsychiatrique

Autres

.....

² Etude de prévalence des déficits immunitaires primitifs chez l'adulte présentant des infections récurrentes et/ou graves inexplicables à germes encapsulés

Décès oui non

Si oui, Date de décès | __ | __ | _____ |

Suivi à l'hôpital oui non

Médecin assurant le suivi

Date de fin de suivi à l'hôpital | __ | __ | _____ |

Vaccination

Si vaccination non à jour,

a. A la sortie de l'hôpital

La vaccination a-t-elle été

Conseillée ? oui non ne sait pas

Prescrite par le service d'hospitalisation oui non ne sait pas

A récupérer chez le médecin traitant oui non ne sait pas

Le patient a-t-il été informé de la nécessité de faire vacciner ? oui non
 ne sait pas

b. Au cours du suivi

La vaccination a-t-elle été prescrite oui non ne sait pas

Si oui, par quel médecin

Médecin spécialiste assurant le suivi

Médecin traitant

Vaccination réalisée oui non ne sait pas

Si oui, réalisée par

Schéma vaccinal

Date de vaccination1 | __ | __ | _____ |

Date de vaccination2 | __ | __ | _____ |

AUTEUR(E) : Nom : MAMONA KILU

Prénom : Christel

Date de soutenance : 9 Septembre 2021

Titre de la thèse : Etude rétrospective des infections invasives à pneumocoque

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Maladies infectieuses

DES + spécialité : Santé Publique et Médecine sociale + Maladies infectieuses et tropicales

Mots-clés : infections invasives, pneumocoque, vaccination

Résumé :

Introduction : Les IIP sont des pathologies graves associées à une mortalité élevée et des séquelles importantes. Deux vaccins sont disponibles chez l'adulte depuis 2013. Ils ont montré leur efficacité dans la réduction de l'incidence et ont fait l'objet de nouvelles recommandations en 2017. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les cas d'IIP, identifier les patients ayant une indication à la vaccination et la mise en place de la vaccination.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude multicentrique, descriptive et rétrospective concernant les cas d'IIP chez des personnes âgées de 18 à 64 ans admis en 2017 dont les souches de pneumocoque ont été envoyés à l'ORP Nord-Pas-de-Calais.

Résultats : 80 cas d'IIP correspondant à 80 patients ont été inclus dont 45 pneumonies bactériémiques (56%), 10 méningites (13%), 4 IOA (5%), 4 ILA (5%) et 17 bactériémies isolées ou non associées aux infections précédentes (21%). Le taux de PSDP était de 34%. 39 patients (49%) avaient une indication à la vaccination ultérieure à l'épisode et seules 2 patientes avaient été vaccinées. Au total, 43 patients (54%) ont été hospitalisés en réanimation/USI. La mortalité globale des épisodes était de 20% dont 43% liés à une PSDP. 23 patients ont été suivis après l'hospitalisation. 6 ont été vaccinés pendant le suivi.

Ce travail comporte plusieurs données manquantes liées à son caractère rétrospectif et à une faible traçabilité de la vaccination dans les dossiers médicaux.

Conclusion : En perspective d'amélioration de la couverture vaccinale, nous proposons une diffusion des informations sur le risque d'IIP et de la vaccination aux jeunes médecins et médecins de ville, la nomination d'un référent vaccination dans les services et l'intégration dans le dossier médical informatisé des rappels de la population à risque.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe AMOUYEL

Asseseurs :

Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Directeur de thèse : Madame le Docteur Fanny VUOTTO