

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE**

**Soutenu publiquement le Mardi 28 Juin 2016
Par M. DESCOMBES Guillaume**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Titre :

**APPORT D'UN NOUVEAU TEST IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUE DANS
LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE D'UNE PNEUMOPATHIE
COMMUNAUTAIRE A PNEUMOCOQUE DE L'ADULTE**

Membres du jury :

Président : Dr Anne GOFFARD

**Assesseur : Pr Michel SIMONET
Dr Fanny VUOTTO**

Directeur de thèse : Dr Nadine LEMAITRE



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques

M. M.	YOUS ZITOUNI	Saïd Djamel	Chimie Thérapeutique 1 Biomathématiques
----------	-----------------	----------------	--

M. Mme Mme	FURMAN GOOSSENS LELEU-CHAVAIN	Christophe Laurence Natascha	Pharmacobiochimie (ICPAL) Chimie Organique (ICPAL) ICPAL
------------------	-------------------------------------	------------------------------------	--

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme M.	MAYES MORGENROTH	Martine Thomas	Anglais Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M. Mlle M.	HUGES FAUQUANT OSTYN	Dominique Soline Gaël	Anglais Anglais Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme M. M. M. M. M. M.	BERTOUX BRICOTEAU CUCCHI FRIMAT GILLOT MASCAUT ZANETTI	Elisabeth Didier Malgorzata Bruno François Daniel Sébastien	Pharmacie Clinique - Biomathématiques Biomathématiques Information Médicale Pharmacie Clinique Droit et économie Pharmaceutique Pharmacie Clinique Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme M.	DEKYNDT PEREZ	Bérengère Maxime	Pharmacie Galénique Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je remercie le Docteur Nadine Lemaître pour son aide ainsi que la qualité de son encadrement et tout particulièrement pour son aide à la rédaction de ce mémoire.

Je remercie le Professeur Michel Simonet pour m'avoir permis de travailler sur ce sujet, pour son écoute et sa disponibilité.

Je remercie le Docteur Anne Goffard et le Docteur Fanny Vuotto pour avoir accepté de juger ce travail en siégeant dans ce jury.

Je remercie les techniciens de l'ensemble du laboratoire de bactériologie pour ces années, et plus particulièrement Antoine, Laetitia, Jean Marie et Audrey pour leur participation à ce travail.

Je remercie ma famille : mes parents et ma sœur pour leur présence et leur soutien durant toutes ces années.

A l'ensemble de mes amis et de mes cointernes de Rouen, et de Lille pour ces années passées ensemble.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	11
1-GENERALITES	12
I. PNEUMONIE AIGUË COMMUNAUTAIRE DE L'ADULTE.....	12
<i>I.1-Définition.....</i>	12
<i>I-2-Epidémiologie.....</i>	12
<i>I-3-Etiologies.....</i>	13
II. <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	16
II.1 DESCRIPTION DE LA BACTERIE	16
<i>a-Caractéristiques culturaux</i>	17
<i>b-Facteurs de virulence.....</i>	18
II.2 PORTAGE	18
II.3 INFECTIONS.....	19
II.4 THERAPEUTIQUE	19
<i>a-Antibiothérapie</i>	19
<i>b-Vaccination.....</i>	20
II.5 ANTIBIORESISTANCE	21
III. DIAGNOSTIC D'UNE PAC A PNEUMOCOQUE	22
<i>III.1 Diagnostic clinique.....</i>	22
<i>III.2 Diagnostic biologique et bactériologique</i>	22
<i>a-Biologique :</i>	22
<i>b-Examen microscopique</i>	23
<i>c- Culture :</i>	23
<i>d- Détection des antigènes bactériens</i>	24
2- MATERIEL ET METHODES	28
<i>II.1 Patients et échantillons</i>	28
<i>II.2 Tests.....</i>	28
<i>II.3 Définition d'un cas de PAC à pneumocoque</i>	29
<i>II.4 Evaluation de la bonne prescription des TICs</i>	30
<i>II.5 Statistiques</i>	30
3- RESULTATS	31
III.1 COMPARATIF ENTRE LES DEUX TICs BINAX ET BIOSYNEX	31
<i>III.1.1 Sensibilité du TIC Biosynex.....</i>	31
<i>III.1.2 Corrélation entre les deux TICs</i>	31
<i>III.1.3 Sensibilité des TICs dans les services de réanimation et de soins intensifs.....</i>	35
III.2 INTERET DE L'UTILISATION DU TIC VIS-A-VIS DE LA CULTURE.....	36

III.3 PRESCRIPTION DU TIC BINAX AU CHRU DE LILLE	38
<i>a- Coût annuel des TICs Binax au CHRU de Lille</i>	38
<i>b-Prescription du TIC Binax</i>	39
III.4 IMPACT DU TIC BINAX SUR L'ANTIBIOTHERAPIE :	40
4- DISCUSSION	41
5- CONCLUSION ET PERSPECTIVES	45
6- BIBLIOGRAPHIE	46
ANNEXE N°1	51

Abréviations

Binax Now® *Streptococcus pneumoniae* : Binax

Biosynex *Streptococcus pneumoniae* : Biosynex

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CRP : Protéine C réactive

ECBC : Examen cytobactériologique des crachats

IIP : Infection invasive à Pneumocoque

LBA : Lavage bronchoalvéolaire

NR : Non réalisé(e)

PAC : Pneumonie aiguë communautaire

PCT : Procalcitonine

TIC : Test immunochromatographique

Introduction

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est une pathologie infectieuse fréquente avec en moyenne 500 000 cas par an en France ; elle est principalement d'origine bactérienne. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments majoritairement auscultatoires et radiologiques. La prise en charge d'une PAC consiste en l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste précoce par amoxicilline, active sur *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), espèce bactérienne la plus fréquemment incriminée dans les PAC de l'adulte.

L'utilisation de tests immunochromatographiques rapides (TICs) permettant la détection d'antigènes urinaires bactériens dans les urines a été proposée en 2003 pour diagnostiquer les PAC à pneumocoque et à *Legionella pneumophila*. Selon la dernière conférence de consensus, ces tests immunochromatographiques sont réservés aux malades hospitalisés en réanimation et en soins intensifs et donc ne bénéficiant pas d'une antibiothérapie par amoxicilline seule mais d'une antibiothérapie à large spectre. Jusqu'à présent, un seul TIC (Binax Now *Streptococcus pneumoniae*®), relativement onéreux (environ 27 euros) était proposé pour le diagnostic des PAC à pneumocoque.

Dans ce travail, nous avons comparé la sensibilité de détection des antigènes urinaires du pneumocoque d'un nouveau TIC Biosynex *Streptococcus pneumoniae* à celui du test de référence Binax *Streptococcus pneumoniae*®. Nous avons également évalué l'utilisation et l'impact des TIC Binax dans la prise en charge des PAC au sein du CHRU de Lille.

1-Généralités

I. Pneumonie aiguë communautaire de l'adulte

I.1-Définition

La pneumonie aiguë communautaire est définie par l'acquisition en milieu extrahospitalier ou avant la 48^{ème} heure suivant l'admission à l'hôpital d'une infection du parenchyme pulmonaire. Il s'agit d'une infection potentiellement grave pouvant engager le pronostic vital (1).

Elle est caractérisée par la présence de signes fonctionnels respiratoires (toux, expectorations, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie), de fièvre et d'une radiographie thoracique prouvant l'atteinte parenchymateuse avec remplissage de l'espace alvéolaire par un exsudat. La première description a été faite par Laënnec en 1830.

I-2-Epidémiologie

Aux Etats-Unis, l'incidence chez l'adulte (de plus de 18 ans) des pneumonies infectieuses communautaires est estimée en moyenne à 25 cas pour 10 000 adultes. Ce taux augmente avec l'âge ; il est plus important pour la tranche d'âge comprise entre 65 et 79 ans (63 cas pour 10 000 adultes) ainsi que pour les personnes de plus de 80 ans (164 cas pour 10 000 adultes) (2). L'OMS estime que les PAC sont à l'origine du décès de 3,1 millions de personnes par année (1). La mortalité est estimée en moyenne standardisée selon l'âge à 42 pour 100 000 et elle est dépendante du terrain du malade, de la région géographique et de la saison (2).

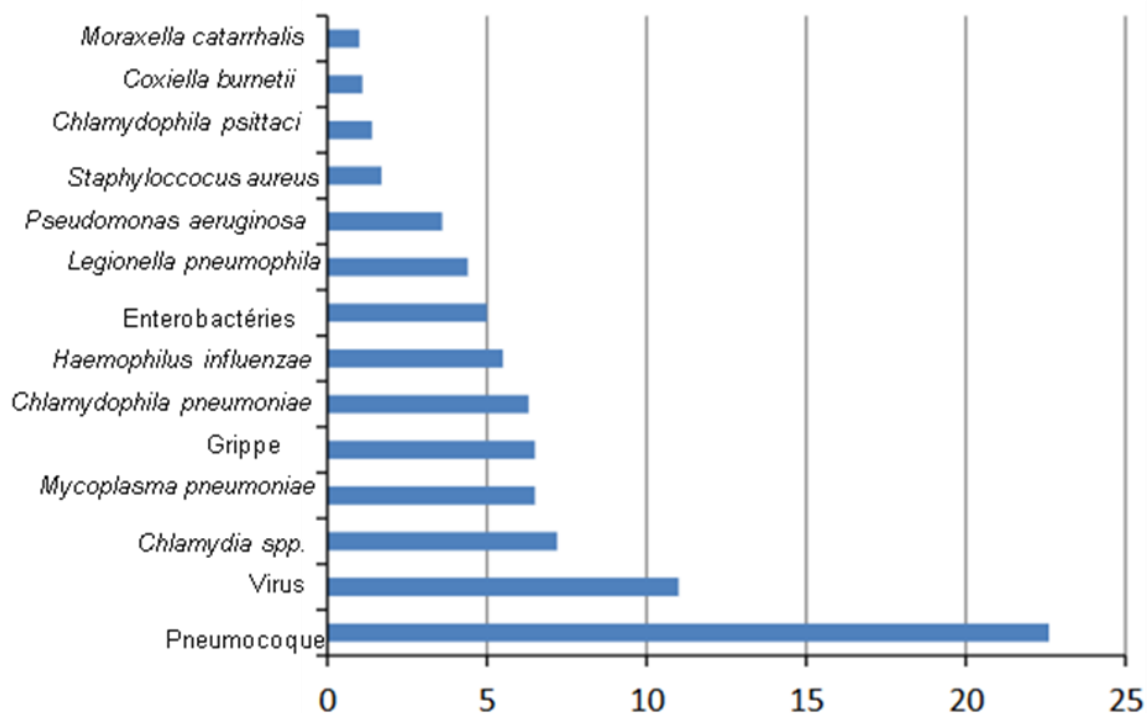
En France, l'incidence est élevée, elle est estimée à environ 500 000 cas/an. Une étude rétrospective de la littérature européenne entre les années 1990 et 2007 a montré que la mortalité variait de 1 à 48% et différait selon les pays. Les facteurs de risques majeurs étaient un âge supérieur à 65 ans, le diabète, le tabagisme actif, l'insuffisance cardiaque, une pathologie respiratoire chronique sous-jacente ou encore une immunodépression (3). En revanche l'antibiorésistance des bactéries responsables de PAC n'avait pas d'effet sur la mortalité.

Le coût des PAC est estimé en Europe à 10 milliards d'euros, ceci étant principalement lié à la prise en charge hospitalière excessive devant la difficulté à évaluer la gravité (4). C'est pourquoi, quatre scores de gravité ont été développés, incluant dans leurs critères le terrain, des paramètres cliniques et biologiques simples : il s'agit des scores CURB65, CRB65 (score simplifié), score de Fine (PSI) ou encore les règles de l'American Thoracic Society. La finalité de ces scores est de permettre au clinicien d'estimer la gravité de la PAC et la nécessité de sa prise en charge en milieu hospitalier (5).

I-3-Etiologies

La diversité des agents pathogènes responsables de PAC est élevée, l'agent infectieux est majoritairement bactérien (environ 80%) ou viral mais il peut être aussi mycologique (6). La nature et la fréquence des pathogènes responsables de PAC restent mal connues à l'heure actuelle car la documentation microbiologique est rarement effectuée et pour plus de la moitié des PAC aucun agent n'est mis en évidence.

L'origine bactérienne est l'étiologie la plus fréquente de PAC avec comme agent principal le pneumocoque. Avant l'ère préantibiotique, le pneumocoque était à l'origine d'environ 95% des pneumonies (7). Deux méta-analyses ont permis d'établir la proportion de *Streptococcus pneumoniae* dans les PAC respectivement à 19,3% (8) et 27,3% (9). Vient ensuite par ordre de fréquence d'autres agents bactériens (Figure n°1) : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, des entérobactéries, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii* et *Moraxella catarrhalis* (6,10).



Moyenne des germes incriminés dans les PAC

Figure n°1. Agents infectieux les plus fréquemment responsables de PAC.

Woodhead *et al.* 2011 (6)

Les virus constituent la deuxième étiologie par ordre de fréquence des PAC. Une étude récente prospective multicentrique américaine comprenant 2259 patients adultes ayant une PAC diagnostiquée sur la base de critères radiographiques a révélé que seulement 38% des PAC était microbiologiquement documentées.

Un virus était identifié pour 23% d'entre elles, 11% avaient une origine bactérienne et 3% était d'origine mixte, bactérienne et virale. Parmi les PAC documentées, les trois agents microbiologiquement les plus représentés étaient par ordre de fréquence les Rhinovirus, le virus *Influenza A* et *B* et *Streptococcus pneumoniae* avec une différence de répartition suivant l'âge du patient (2). Néanmoins, l'imputabilité du Rhinovirus n'est pas clairement établie dans les PAC car il ne pourrait être qu'un simple colonisateur des voies aériennes supérieures pour certains patients (11).

Les virus *Influenza A* et *B* ont un rôle clairement démontré dans les PAC et ils sont les premiers agents microbiens responsables de PAC durant les périodes épidémiques (12,13).

D'autres virus pourraient être responsables de PAC : des Adénovirus, des Coronavirus (22E, HKU1, NL63, OC43), des Méta-pneumovirus, des virus

parainfluenzae (1, 2 et 3) et le virus respiratoire syncytial (11). Dans environ 20% des cas, il existe une co-infection bactérienne et virale mais le rôle des virus serait principalement de favoriser une surinfection bactérienne (5).

L'étiologie mycologique, plus rare, survient essentiellement chez le patient immunodéprimé ou à la faveur de facteurs locaux favorisant comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive et, est représentée majoritairement par l'aspergillose, la pneumocystose et plus rarement la cryptococcose (5).

II. *Streptococcus pneumoniae*

II.1 Description de la bactérie

La première identification de la bactérie, décrite sous la forme de diplocoques a été faite en 1881 à la fois par Louis Pasteur en France et George M. Sterberg aux Etats-Unis à partir de la salive humaine. Les deux microbiologistes ont démontré le rôle de la bactérie dans la pneumonie. *Streptococcus pneumoniae* appartient à la division des *Firmicutes*, à la classe des *Coccus*, à l'ordre des *Lactobacillales*, à la famille des *Streptococcaceae* et au genre *Streptococcus*. La comparaison des gènes codant les ARN 16S ribosomiaux a permis de séparer les streptocoques en six groupes : « Pyogenic », « Salivarius », « Bovis », « Mutans », « Anginosus » et « Mitis » et d'établir un arbre phylogénétique (Figure n°2)(14). Le pneumocoque appartient au groupe « Mitis » selon cette classification.

En microscopie optique, le pneumocoque se dispose sous la forme de diplocoques « lancéolés » ou de chaînettes de cocci à Gram positif après coloration.

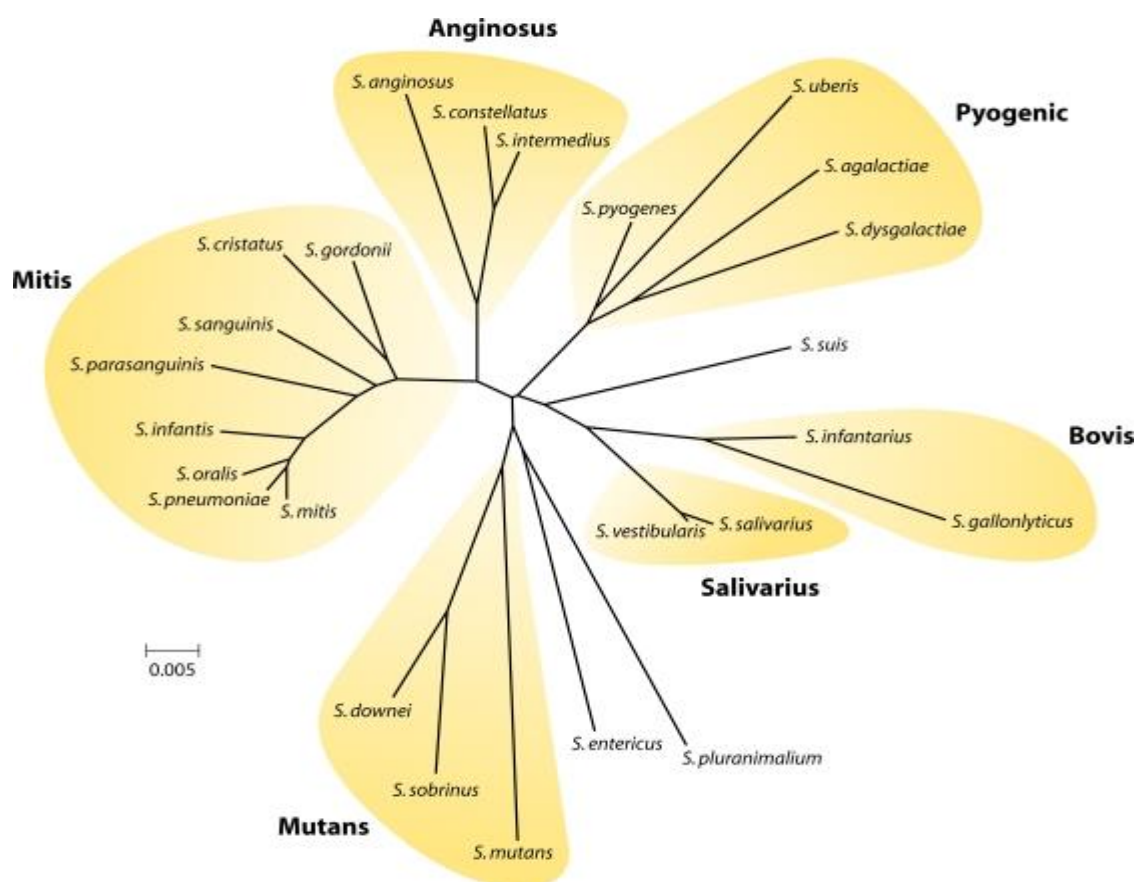


Figure n°2 Arbre phylogénétique de la famille *Streptococcus* basée sur le séquençage de l'ARN 16S. Seules certaines espèces sont montrées (14).

a-Caractéristiques culturels

A partir d'un prélèvement respiratoire, la bactérie pousse après une culture d'au moins 18 heures à une température de 35°C, dans une atmosphère contenant 5% de CO₂ ou en anaérobiose sur une gélose de base columbia contenant 5% de sang de cheval. Les colonies apparaissent avec une dépression centrale caractéristique. Cet aspect est dû à l'autolyse. Les colonies sont entourées d'une plage légèrement verte correspondant à la transformation par la bactérie de l'hémoglobine présente dans le milieu en biliverdine (hémolyse alpha). En plus de l'absence de catalase et d'oxydase, caractères communs à l'ensemble des streptocoques, le pneumocoque possède deux caractéristiques qui aident à son identification : sa sensibilité aux sels biliaires et à l'optochine (sel de cuivre). Cependant, 1% des souches sont résistantes à l'action de l'optochine (Figure n°3). Le pneumocoque est une bactérie fragile dans le milieu extérieur dont le transport à température ambiante avant culture ne doit pas excéder deux heures (15–17). L'utilisation concomitante de la spectrométrie de masse MALDITOF (identification au genre streptocoque) et des tests d'identification spécifique de la bactérie (distinction entre streptocoques oraux non groupables et pneumocoque) permettent l'identification du pneumocoque.



Figure n°3 : Aspect des colonies de pneumocoque sur gélose sang Columbia après 24 heures de culture (18).

b-Facteurs de virulence

La capsule polysaccharidique du pneumocoque est un élément essentiel dans sa virulence car elle protège la bactérie de la phagocytose et de l'opsonisation, en cachant certaines protéines de surface. La nature et l'épaisseur de la capsule varient suivant le sérotype. Il existe 91 sérotypes capsulaires (19).

La paroi de la bactérie est composée de nombreuses couches de peptidoglycane, conférant le caractère Gram positif à la bactérie, d'acides teichoïques et d'acides lipoteichoïques. Elle comporte un polysaccharide C ou substance C qui est constitué d'acides teichoïques spécifiques d'espèce.

La protéine A (PspA) est présente à la surface du pneumocoque et inhibe l'activité du complément et la réponse humorale (20).

La bactérie produit une adhésine CbpA nécessaire à la colonisation de l'oropharynx (21), une pneumolysine qui est une cytotoxine excrétée lors de la lyse de la bactérie entraînant la lyse des cellules à proximité, une neuraminidase qui clive l'acide sialique présent à la surface des cellules hôtes et joue un rôle dans la colonisation ainsi qu'une hyaluronidase et une autolysine LytA.

II.2 Portage

Bien qu'étant un important pathogène humain, la bactérie fait partie de la flore commensale de la sphère oro-pharyngée. Elle colonise les voies aériennes supérieures de façon asymptomatique dès le deuxième trimestre de vie, avec une colonisation chronique estimée à 10% chez l'adulte et jusqu'à 40% chez les enfants (22). Le taux de portage élevé pendant l'enfance rend difficile le diagnostic d'infections à pneumocoque.

Lors d'un épisode d'immunodépression la bactérie va pouvoir disséminer et provoquer une infection localisée ORL ou du tractus respiratoire supérieur et éventuellement se propager dans le sang et être à l'origine d'une infection invasive à pneumocoque (22). La migration de la bactérie conduit potentiellement à des infections invasives, le terme employé est infections invasives à pneumocoques.

II.3 Infections

Le pneumocoque est l'un des principal agent pathogène responsable d'infections ORL bénignes (otites et sinusites), de PAC et également responsable d'infections invasives. En France, le pneumocoque est le premier agent responsable de méningite chez l'adulte (incidence de 0,8/100 000 (23)) et de bactériémie (incidence de 7/100 000 (23)).

Selon l'OMS, environ 1,6 millions dont 1 million d'enfants de moins de 5 ans meurent chaque années d'infections invasives à pneumocoque, en particulier dans les pays en voie de développement (24).

La transmission se fait majoritairement de manière interhumaine par un contact direct avec des sécrétions respiratoires contaminées.

Dans les pays développés les facteurs de risques d'infections à pneumocoque sont représentés principalement par un âge supérieur à 65 ans, le diabète, une immunodépression, une insuffisance respiratoire chronique, une infection grippale récente, ou encore dans une moindre mesure l'insuffisance cardiaque, l'asthme ainsi que le tabagisme actif (25).

II.4 Thérapeutique

a-Antibiothérapie

L'antibiothérapie d'une infection à pneumocoque est souvent probabiliste et dépend du site infecté. Que ce soit pour les pneumonies ou les otites moyennes aiguës, le traitement de premier choix repose sur l'amoxicilline. En cas d'échec ou de documentation de souche de sensibilité diminuée à l'amoxicilline, l'utilisation d'une céphalosporine de 3^{ème} génération est recommandée (26). En cas d'allergie, la lévofloxacine, fluoroquinolone antipneumococcique ou encore la pristnamycine, synergistine peuvent-être utilisées.

L'antibiothérapie d'une méningite bactérienne ayant pour cible le pneumocoque repose sur l'utilisation d'une céphalosporine de 3^{ème} génération avant la documentation de l'infection et la connaissance de la sensibilité de la bactérie à l'amoxicilline (27). L'amoxicilline est l'antibiotique de choix en relais si la souche est caractérisée comme sensible selon les critères du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie.

b-Vaccination

En France, il existe un vaccin conjugué pour 13 sérotypes, le Prevenar13[®] (en remplacement du Prevenar7[®], vaccin conjugué pour 7 sérotypes) et un vaccin non conjugué polysidique pour 23 sérotypes, le Pneumo 23[®].

La vaccination par le Prevenar13[®] est recommandée pour l'ensemble des enfants de moins de 2 ans pour réduire l'incidence des infections pulmonaires, des otites moyennes aiguës et des IIP (28) ainsi que pour les enfants et adultes présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'IIP par immunodépression (infection par le VIH, transplantation d'organe solide, greffes de cellules souches hématopoïétiques, traitement par chimiothérapie, asplénie ou hyposplénie, maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques, déficits immunitaires héréditaires) ou par l'existence d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP (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 ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire (29).

Le vaccin Pneumo 23[®] est indiqué en complément du Prevenar13[®] pour les adultes et les enfants avec un risque élevé d'IIP précédemment cités.

En effet, le vaccin 23-valent donnerait une immunisation insuffisante au-delà de 50 ans du fait qu'il ne soit pas conjugué contrairement au vaccin non conjugué (30).

Dans la population adulte, la couverture vaccinale par le Pneumo 23[®] concerne 63% et 75 % des sérotypes des souches isolées respectivement de méningites et de bactériémies. Les souches isolées dans les prélèvements respiratoires correspondaient respectivement pour 50% et 30% d'entre elles à des sérotypes présents dans le vaccin non conjugué 23-valent et le vaccin conjugué 13-valent.

L'arrivée du Pneumo 23[®] sur le marché a permis une diminution significative de l'incidence des méningites et des bactériémies entre 2008 et 2013 respectivement de 1,0 à 0,8/100 000) et de 10,2 à 7,0/100 000.

Une étude prospective réalisée chez l'adulte a montré une diminution significative de l'incidence des PAC à pneumocoque entre un groupe vacciné et un groupe témoin non vacciné (31). Au final, l'introduction de la vaccination a permis de diminuer le nombre d'otites moyennes aiguës et d'infections invasives profondes et a contribué à limiter l'antibiorésistance (32).

II.5 Antibiorésistance

La diminution de la sensibilité aux bêta-lactamines chez le pneumocoque est liée à une modification des protéines liant la pénicilline (PLP) et s'exprime à des niveaux variables selon le nombre et la nature des PLP altérées ainsi que le type de modification. Le support de la résistance est chromosomique, les gènes codants des PLP de pneumocoque sont remplacés par des gènes de PLP de streptocoques commensaux de la flore rhinopharyngée, aboutissant à des gènes mosaïques (33).

D'après les données du CNR du pneumocoque, en 2013 : 24 % des souches étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline : en fait, 76% des souches étaient sensibles à la pénicilline G, 89% à l'amoxicilline, 95% au céfotaxime, 99,8% à la lévofloxacine et 70% à l'érythromycine (23).

III. Diagnostic d'une PAC à pneumocoque

III.1 Diagnostic clinique

La pneumonie aigüe communautaire est une infection associant des signes généraux (fièvre, tachycardie, douleur thoracique), des signes respiratoires (dyspnée, polypnée, expectoration) et auscultatoires (matité localisée, râles bronchiques, sibilants ou crépitants). La présence de râles crépitants unilatéraux est le seul élément clinique ayant une bonne valeur prédictive positive de PAC (34).

L'ensemble de ces signes est rarement présent, et il existe des formes atypiques c'est pourquoi le recours à l'imagerie médicale par une radiographie thoracique est un élément-clé pour le diagnostic. L'aspect d'une PAC est très variable allant d'opacités alvéolaires uniques ou multiples à une opacité systématisée segmentaire ou lobaire. Environ 7% des PAC ont une radiographie pulmonaire normale, en particulier à un stade précoce (35). La radiographie peut-être normale chez des patients obèses et/ou immunodéprimés (36).

Malgré tout le diagnostic reste difficile, en 2013 l'équipe de Musher retrouvait pour 259 patients admis pour PAC un diagnostic final différent pour 17% d'entre eux (37).

III.2 Diagnostic biologique et bactériologique

a-Biologique :

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est généralement présente mais elle peut-être absente au début de l'infection (38).

Selon les recommandations du Royaume uni, un taux de CRP inférieur à 20 mg/L permet d'exclure une PAC bactérienne et permet de ne pas instaurer une antibiothérapie (39).

La procalcitonine permet de distinguer une PAC bactérienne d'une PAC virale si le taux est suffisamment élevé (0,5 µg/L) (40).

b-Examen microscopique

C'est une méthode simple qui repose sur l'examen des sécrétions respiratoires après coloration de Gram. Cet examen est peu onéreux, rapide et facile à mettre en œuvre. Sa sensibilité est comprise entre 30 à 60% et dépend de la qualité du prélèvement et de l'expérience de l'opérateur (41). Il est à réaliser avant toute culture car il permet d'évaluer la qualité du prélèvement par le dénombrement au faible grossissement du nombre de cellules épithéliales et de polynucléaires, permettant d'établir un score de qualité avec 5 classes, défini par Bartlett, Murray et Washington. Le prélèvement de qualité optimale est représenté par une présence de plus de 25 polynucléaires et de moins de 10 cellules épithéliales par champ d'observation au faible grossissement (X 100)(17).

En pratique, l'examen microscopique à lui seul n'est pas suffisant et une culture est préconisée dans les recommandations françaises, européennes ou américaines.

c- Culture :

La culture quantitative des prélèvements permet d'identifier la ou les bactéries responsables de PAC et de déterminer leur sensibilité aux antibiotiques. Le seuil de significativité des cultures quantitatives est variable selon le type de prélèvement, plus le prélèvement risque d'être contaminé par la flore commensale oropharyngée plus le seuil est élevé.

Un ECBC est contributif dans 50% des cas et il ne doit pas être demandé en première intention mais seulement en cas d'échec du traitement de première ligne. Le seuil de significativité est de 10^7 UFC/mL (17).

L'aspiration trachéale est une méthode alternative à l'expectoration qui est utile quand le patient n'expectore pas spontanément mais le taux de contamination est équivalent. Le seuil de significativité est de 10^6 UFC/mL (17).

Le lavage broncho-alvéolaire est préconisé chez le patient immunodéprimé ou en cas d'échec du traitement de première ligne. Sa réalisation est plus délicate et nécessite un personnel formé mais le taux de contamination est plus faible que l'aspiration trachéale et l'ECBC. Le seuil de significativité est de 10^4 UFC/mL.

En présence d'un épanchement pleural associé, la culture d'une ponction pleurale est très spécifique car elle ne peut pas être contaminée par la flore commensale oropharyngée.

La sensibilité de la culture est directement corrélée à la qualité du prélèvement et à l'absence d'antibiothérapie préalable ainsi qu'aux conditions de transport. Idéalement, chaque prélèvement devrait être mis en culture dans les deux heures qui suivent leur collecte.

La réalisation d'un prélèvement respiratoire n'est indiquée que pour les patients hospitalisés (6,26,39).

La mise en évidence du pneumocoque dans les hémocultures permet d'établir clairement le diagnostic d'infection à pneumocoque et même d'IIP. Cependant les bactériémies documentées sont peu fréquentes car elles sont intermittentes. Pour les adultes hospitalisés avec une PAC, elles sont positives dans 3 à 8% des cas (12). Pour tout patient hospitalisé pour PAC, la réalisation de deux paires d'hémocultures est préconisée (6).

d- Détection des antigènes bactériens

-Antigénurie *Streptococcus pneumoniae* :

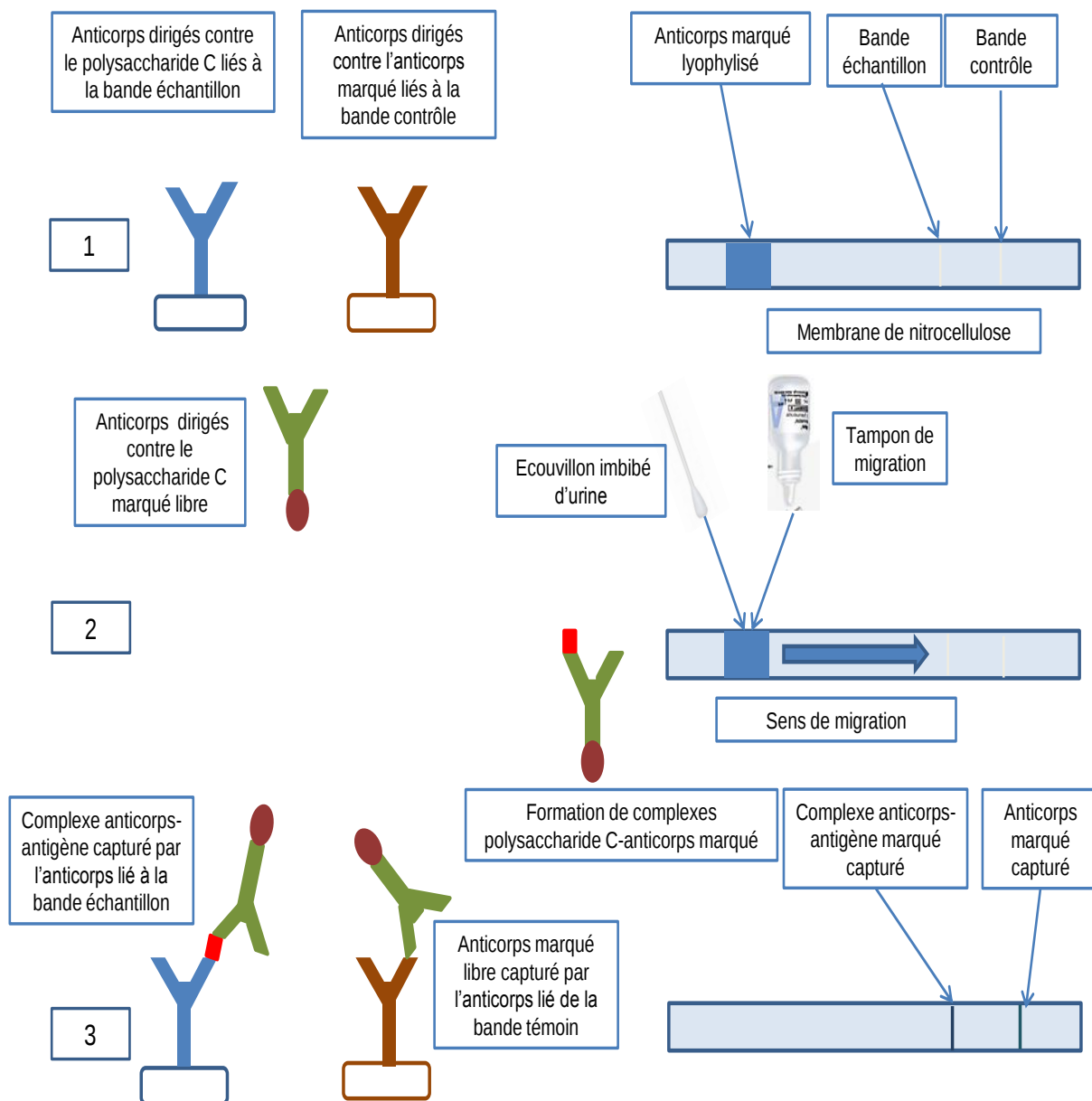
La mise en évidence du polysaccharide C ou substance C, présent dans la paroi de la bactérie dans l'urine remonte à une centaine d'années (42). Sa détection par immunochromatographie dans les urines est réalisée depuis une dizaine d'années.

Le principe du test est basé sur l'utilisation d'une membrane de nitrocellulose sur laquelle a été fixé sur une ligne test des anticorps de lapins dirigés contre le polysaccharide C ou antigène pneumocoque. Des anticorps de lapins non spécifiques ont été fixés de façon à former une ligne contrôle. Un support fibreux contenant des anticorps marqués par une poudre colorée sont présents à l'état lyophilisé. L'ensemble composé par la membrane de nitrocellulose et le support fibreux forme la bande test (schéma n°1). Un écouvillon est trempé pour recueillir l'échantillon d'urine et placé dans un puits. Un tampon de migration est ensuite ajouté et la carte test est refermée pour mettre en contact le puits contenant l'urine et la membrane de nitrocellulose. Le polysaccharide C s'il est présent dans l'urine se

fixe sur les anticorps marqués (schéma n°1) et au passage de la ligne échantillon ou zone de réaction les complexes polysaccharide C-anticorps marqués se fixent aux anticorps spécifiques à l'origine de l'apparition d'une bande colorée visible à l'œil nu. Les anticorps marqués libre se fixent aux anticorps liés à la bande contrôle.

La lecture de la bande test et de la bande contrôle se fait après 15 minutes (schéma n°1) (43).

Schéma n°1 : Principe du TIC Binax



Cette méthodologie est facile, rapide à réaliser, est susceptible de suppléer en partie les difficultés de culture du pneumocoque dans les prélèvements.

Le test immunochromatographique Binax NOW *Streptococcus pneumoniae*[®] développé par la firme Alere est le 1^{er} test apparu sur le marché et était jusqu'à

présent le test de référence. Sa sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic des PAC à pneumocoque sont respectivement de l'ordre de 80% (74-89) et 97% (94-99%) (44–46).

L'emploi d'un TIC Binax permet d'améliorer le nombre de diagnostic de PAC à pneumocoque car la sensibilité de ce test est meilleure que la culture des prélèvements respiratoires et des hémocultures. Ainsi ce test permet de poser le diagnostic chez un quart supplémentaire de patients où la culture n'a pas été contributive (47). De plus, le résultat est obtenu plus rapidement (15 minutes) que la culture (24 à 48 heures) et reste positif même en cas d'antibiothérapie préalable (48). La rapidité d'obtention du résultat permet de mettre en œuvre immédiatement une antibiothérapie adaptée à spectre étroit, ce qui est bénéfique pour le patient et réduit la pression de sélection inhérente à l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre. Néanmoins, l'utilisation du TIC n'est pas recommandée chez les enfants du fait d'une forte prévalence du portage ORL (36,49). Enfin, l'interprétation du test est parfois délicate car il peut rester positif six mois après une pneumonie à pneumocoque traitée et ceci même en cas d'évolution favorable (50).

Le TIC a été validé dans le liquide céphalorachidien pour le diagnostic des méningites à pneumocoque et son utilisation est recommandée en cas de contexte clinique et biologique fortement évocateur d'une méningite bactérienne et peut-être même positif en cas d'examen direct négatif.

L'emploi du TIC Binax est indiqué uniquement pour les patients hospitalisés pour une PAC sévère en France (26). Au Royaume uni, des recommandations plus récentes proposent son utilisation pour le diagnostic de toute PAC chez le patient hospitalisé (27).

-Recherche d'antigène de *Streptococcus pneumoniae* dans les prélèvements respiratoires : un test Japonais a été développé pour la détection par immunochromatographie du polysaccharide C dans les prélèvements respiratoires ODK0501 RAPIRUN®, sa sensibilité serait bien meilleure que le TIC Binax et utilisable chez un patient ayant reçu une antibiothérapie préalable. Toutefois, comme pour la culture, sa sensibilité est très dépendante de la qualité du prélèvement (51).

e-Recherche de l'agent infectieux par biologie moléculaire

La détection du pneumocoque dans les sécrétions respiratoires par PCR est très sensible mais peu spécifique pour le diagnostic de PAC à pneumocoque car les méthodes actuelles d'amplification génique multiplex (ResPlex® ou FilmArray®(52,53) ou de RT-PCR en temps réel du gène *lytA* (54)) ne sont pas quantitatives et ne permettent pas la distinction entre une colonisation et une infection.

2- Matériel et méthodes

II.1 Patients et échantillons

Une étude prospective a été réalisée au sein du CHRU de Lille incluant les patients adultes ayant eu une recherche d'antigène pneumococcique urinaire par un TIC Binax de Novembre 2015 à Mars 2016. Durant cette période, 766 échantillons urinaires collectés chez 766 patients différents ont été analysés. Les données clinico-biologiques, radiologiques et bactériologiques de chaque patient au moment de l'utilisation du test diagnostic ont été recueillies par l'intermédiaire du système d'information de laboratoire MOLIS 4.3 et du dossier médical informatisé par l'intermédiaire du logiciel SILLAGE (annexe n°1).

II.2 Tests

Pour chaque demande d'antigénurie pneumocoque, la méthode de référence, le TIC Binax NOW *Streptococcus pneumoniae*[®] (Binax Inc, Portland, Maine) de la firme ALERE BIO a été utilisé conjointement avec celui de la firme Biosynex non encore commercialisé.

Chacune des 766 urines a été testée en parallèle avec les deux techniques selon les recommandations du fabricant en respectant les préconisations du manuel d'instruction des deux tests sur des urines non concentrées, non congelées et acheminées à température ambiante. La lecture des résultats des deux tests a été faite après 15 minutes.

II.3 Définition d'un cas de PAC à pneumocoque

Pour évaluer la sensibilité du test Biosynex, il a été considéré dans un premier temps que les patients ayant une PAC à pneumocoque étaient ceux pour lesquels le médecin en charge du patient avait retenu le diagnostic de PAC associée à une documentation bactériologique de l'infection par l'existence d'une culture (hémocultures ou prélèvements respiratoires) à pneumocoque ou d'un TIC Binax positif.

Ensuite dans un second temps afin de comparer les deux TICs Binax et Biosynex, et plus particulièrement les patients n'ayant pas le même résultat avec chacun des tests, il a été décidé de classer les patients selon le niveau de probabilité d'avoir une PAC à pneumocoque en prenant compte les critères auscultatoires (présence de râles crépitants) et/ou radiologiques (opacité lobaire systématisée, opacités bilatérales, syndrome interstitiel bilatéral ou syndrome alvéolo-interstitiel) définis dans la littérature (26,39,44).

Le diagnostic a été considéré comme hautement probable en cas de signes auscultatoires et/ou radiologiques associés à une documentation bactériologique (prélèvements respiratoires ou hémocultures) à pneumocoque. La présence d'une PAC à pneumocoque était considérée comme probable en cas de signes radiologiques seuls et peu probable, uniquement en cas de râles crépitants à l'auscultation. Enfin, le diagnostic de PAC à pneumocoque n'a pas été retenu en l'absence de signes auscultatoires, de signes radiologiques ou de documentation bactériologique (tableau n°1).

Tableau n°1 : Critères diagnostiques d'une PAC à pneumocoque

PAC à pneumocoque hautement probable n=23	Patient ayant une hémoculture ou un prélèvement respiratoire positif à pneumocoque et présentant des signes auscultatoires et/ou radiologiques en faveur d'une PAC
PAC à pneumocoque probable n=360	Patient sans documentation bactériologique présentant au moins des signes radiologiques en faveur d'une PAC
PAC à pneumocoque peu probable n=125	Patient sans documentation bactériologique présentant uniquement des signes auscultatoires en faveur d'une PAC
PAC à pneumocoque improbable n=258	Patient ne présentant aucun élément bactériologique, auscultatoire ou radiologique en faveur d'une PAC

II.4 Evaluation de la bonne prescription des TICs

Afin d'évaluer les bonnes pratiques de prescription de la recherche de l'antigénurie pneumocoque selon les recommandations de la conférence de consensus des infections respiratoires basses (26), le service d'hospitalisation au moment de la demande de TIC de chaque patient a été précisé et l'influence du résultat du TIC sur le choix de l'antibiothérapie a été évaluée.

II.5 Statistiques

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel EpiData 3.1 et analysées par l'intermédiaire du logiciel Epi Info (TM) 3.5.1.

Les fréquences ont été comparées selon un test statistique χ^2 et le seuil de significativité retenu était de p inférieur ou égal à 0,05.

3- Résultats

III.1 Comparatif entre les deux TICs Binax et Biosynex

III.1.1 Sensibilité du TIC Biosynex

Parmi les 766 patients inclus dans cette étude, 61 avaient une PAC selon le médecin prescripteur bactériologiquement documentée ou associée à un TIC Binax positif. Parmi eux, 46 avaient un TIC Biosynex positif et 15 avaient un test négatif (tableau n°2). Parmi les 705 patients n'ayant pas de PAC à pneumocoque, 8 avaient un TIC Biosynex positif. La sensibilité et la spécificité du TIC Biosynex étaient respectivement de 85% et 98%.

Tableau n°2 : Résultats du TIC Biosynex

	TICs Biosynex positifs n=54	TICs Biosynex négatifs n=712
Malades n=61	46	15
Non Malades n=705	8	697

III.1.2 Corrélation entre les deux TICs

Parmi les 766 urines testées dans cette étude, 61 étaient positives avec au moins l'un des deux TIC, ce qui représentait environ 8% des demandes. Quarante-six échantillons (15%) étaient positifs avec les deux techniques et quinze étaient seulement positifs avec le TIC Binax (n=7) ou le TIC Biosynex (n=8).

Parmi les patients ayant les deux TICs positifs, un seul patient ne pouvait pas être considéré comme ayant une PAC à pneumocoque car il ne présentait ni signe auscultatoire ni signe radiologique en faveur d'une PAC.

Parmi les 7 patients ayant uniquement un TIC Binax positif ; un patient (patient n°1) avait une PAC à pneumocoque hautement probable car la culture de ses prélèvements respiratoires était positive à pneumocoque (tableau n°3). Ce patient était donc un faux négatif pour le TIC Biosynex. De la même manière, le patient n°8 ayant uniquement un TIC Biosynex positif mais une culture positive à pneumocoque pouvait être considéré comme un faux négatif avec le test Binax (tableau n°4).

Deux patients (patients n°7 et n°15 des tableaux n°3 et n°4, respectivement) n'avaient pas de point d'appel pulmonaire et sont à considérer comme faux positifs.

Les 5 et 6 autres patients restants avec un TIC positif uniquement avec le test Biosynex et Binax, respectivement, étaient classés comme ayant une PAC à pneumocoque probable ou peu probable selon les critères définis dans le tableau n°1. Trois d'entre eux avaient dans leur prélèvement respiratoire d'autres espèces bactériennes pathogènes (patient n°2,5 et 6 du tableau n°3) et pouvaient être considérés comme des faux positifs. Le patient n°14 avait une symptomatologie pulmonaire liée à une pneumopathie d'inhalation et, en conséquence il a été défini comme un faux positif.

Les autres patients présentaient des signes auscultatoires et/ou radiologiques compatibles avec une PAC et ont été considérés comme de vrais positifs.

Tableau n°3 : Patients positifs uniquement avec le TIC Binax

Numéro patient	1	2	3	4	5	6	7
Classification	Hautement probable	Probable	Probable	Probable	Probable	Peu probable	Improbable
Hémocultures	Négatives	Non réalisées	Négatives	Non réalisées	Négatives	Non réalisées	Négatives
Prélèvement respiratoire	POSITIF <i>S.pneumoniae</i>	Non réalisé	Non réalisé	POSITIF <i>K.pneumoniae</i>	POSITIF <i>H.influenzae</i> <i>S.aureus</i>	POSITIF <i>M.catarrhalis</i>	Non réalisé
Auscultation	Anormale	Anormale	Anormale	Normale	Normale	Anormale	Normale
Radio thoracique	Non réalisée	Anormale	Anormale	Anormale	Anormale	Normale	Normale
Diagnostic médical retenu	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	Bronchite infectieuse
Conclusion	Vrai positif	Vrai positif	Vrai positif	Faux positif	Faux positif	Faux positif	Faux positif

Tableau n°4 : Patients positifs uniquement avec le TIC Biosynex

Numéro patient	8	9	10	11	12	13	14	15
Classification	Hautement probable	Probable	Probable	Probable	Probable	Probable	Peu probable	Improbable
Hémocultures	Non réalisées	Négatives	Négatives	Négatives	Négatives	Non réalisées	Non réalisées	Négatives
Prélèvement respiratoire	POSITIF <i>S.pneumoniae</i>	Non réalisé	Non réalisé	Négatif	Négatif	Négatif	Non réalisé	NR
Auscultation pulmonaire	Anormale	Anormale	Anormale	Normale	Anormale	Normale	Anormale	Normale
Radiographie thoracique	Normale	Anormale	Anormale	Anormale	Anormale	Anormale	Non réalisée	Non réalisée
Diagnostic médical retenu	PAC	PAC	PAC	Sepsis sans point d'appel	PAC	PAC	Pneumopathie d'inhalation	Pyélonéphrite
Conclusion	Vrai positif	Vrai positif	Vrai positif	Vrai positif	Vrai positif	Vrai positif	Faux positif	Faux positif

Quarante-six échantillons étaient positifs avec les deux techniques et douze d'entre eux étaient documentés bactériologiquement : 7 (15%) et 5 (11%) à l'aide des hémocultures et des prélèvements respiratoires, respectivement. Selon la classification établie dans le tableau n°1, le diagnostic de PAC à pneumocoque était hautement probable pour 12 d'entre eux.

Le diagnostic était probable pour 26, peu probable pour 7 et écarté pour un seul d'entre eux (tableau n°5).

Sept cent cinq échantillons étaient négatifs avec les deux techniques. Pour neuf d'entre eux, le diagnostic de PAC à pneumocoque hautement probable a été retenu du fait d'une documentation bactériologique : 3 malades avaient des hémocultures positives et 6 des prélèvements respiratoires positifs à pneumocoque (tableau n°5).

Pour les autres patients ayant des TICs concordants négatifs, 325 et 116 étaient classés comme ayant une PAC à pneumocoque probable et peu probable, respectivement. Les 255 patients restants n'avaient ni signes cliniques ou radiologiques en faveur d'une PAC et étaient classés dans la catégorie diagnostic de PAC improbable (tableau n°5).

Tableau n°5 : Répartition des résultats des deux TICs en fonction des critères auscultatoires, radiologiques et bactériologiques.

Echantillons N=766	Diagnostic hautement probable n=23	Diagnostic probable n=360	Diagnostic peu probable n=125	Diagnostic improbable n=258
TCI concordants positifs n=46	12	26	7	1
TCI Binax positif seul n=7	1	4	1	1
TCI Biosynex positif seul n=8	1	5	1	1
TCI concordants négatifs n=705	9	325	116	255

La sensibilité et la spécificité du test Binax et du test Biosynex étaient sensiblement les mêmes, respectivement de 57% et 96% en considérant comme étant atteint d'une PAC à pneumocoque uniquement les patients avec un diagnostic hautement probable, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test étaient alors respectivement de 30% et 99%.

La sensibilité chutait à 11% en incluant en plus les malades ayant une PAC à pneumocoque probable. Dans ce cas là, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test étaient respectivement de 81% et 52%.

Avec ces critères, la sensibilité et la spécificité du TIC Biosynex étaient sensiblement les même dans les deux cas.

III.1.3 Sensibilité des TICs dans les services de réanimation et de soins intensifs

Cent cinquante et un patients étaient hospitalisés dans un service de réanimation ou de soins intensifs. Dix d'entre eux avaient un TIC Binax et Biosynex positif (7%). Il n'y avait pas de résultats discordants entre les deux TICs pour l'ensemble de ces patients. Sept d'entre eux avaient un diagnostic hautement probable de PAC à pneumocoque et 3 avaient un diagnostic probable de PAC à pneumocoque (tableau n°6). La sensibilité des deux TICs chez les malades de réanimation étaient de 78 % en considérant comme vrais positifs les patients avec un diagnostic de PAC à pneumocoque hautement probable de PAC avec une valeur prédictive positive de 70%.

Tableau n°6 : Répartition des résultats des deux TICs en fonction des critères auscultatoires, radiologiques et bactériologiques chez les malades de réanimation.

Patients hospitalisés en réanimation ou soins intensifs n=151	Diagnostic hautement probable n=9	Diagnostic probable n=93	Diagnostic possible n=12	Diagnostic improbable n=37
TICs positifs n=10	7	3	0	0
TICs négatifs n=141	2	90	12	37

III.2 Intérêt de l'utilisation du TIC vis-à-vis de la culture

Parmi les 766 patients, 509 (66%) ont eu au moins une paire d'hémocultures prélevée et seuls 10 d'entre eux (2%) ont eu une hémoculture positive. Sept de ces patients avaient à la fois un TIC Binax et Biosynex positif alors qu'ils étaient négatifs pour les trois autres patients (Figure n°4). Ainsi, la réalisation d'hémocultures a permis de faire le diagnostic de trois PACs à pneumocoque supplémentaires.

Trois cent onze (41%) des 766 patients avaient des prélèvements respiratoires. La majorité des prélèvements étaient des expectorations réalisées de manière isolée (197 soit 63%) ou des prélèvements trachéaux isolés (48 soit 15%).

Seuls 13 patients (4%) ont eu un prélèvement respiratoire positif à pneumocoque et 7 d'entre eux avaient un TIC négatif (Figure n°4). Au total, la réalisation de prélèvements respiratoires a permis de faire le diagnostic de PAC à pneumocoque pour 7 patients supplémentaires.

Au final, seulement 13 patients (4%) ont eu un prélèvement respiratoire positif à pneumocoque.



Figure n°4 : Diagramme de VENN mettant en relation les 61 patients considérés comme vrais positifs (51 par le résultat du TIC Binax (en orange), 3 par la documentation par les hémocultures (en bleu) et 7 par les prélèvements respiratoires (en vert).

Sept patients avaient à la fois une hémoculture et un TIC Binax positif et six patients avaient à la fois un prélèvement respiratoire et un TIC Binax positif.

III.3 Prescription du TIC Binax au CHRU de Lille

a- Coût annuel des TICs Binax au CHRU de Lille

Au sein du CHRU de Lille le nombre de TIC Binax prescrit oscille autour de 2500 par an, chaque test ayant un coût unitaire d'environ 27 euros, cela représente une dépense annuelle d'environ 65000 euros. La proportion de tests positifs est stable à environ 6% (Figure n°5).

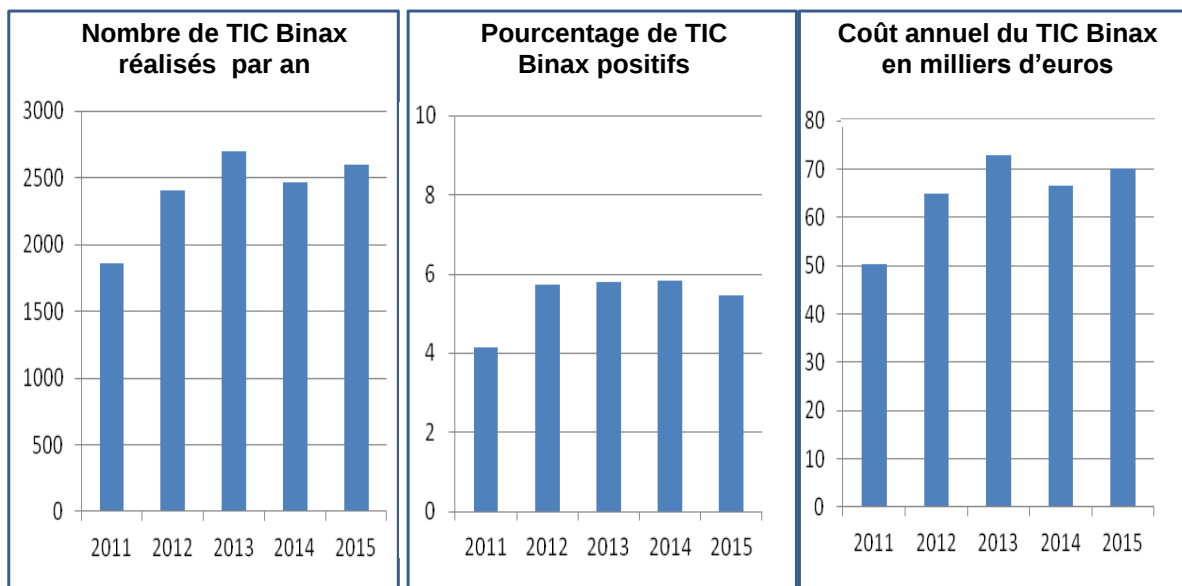


Figure n°5 : Graphiques représentant respectivement le nombre de TIC Binax réalisés par an, le pourcentage de test positif et le coût effectif au sein du CHRU de Lille pour les années 2011 à 2015.

b-Prescription du TIC Binax

Parmi les patients inclus dans cette étude, 258 (34%), soit un environ le tiers des patients n'auraient pas du bénéficier d'un TIC Binax car ils ne présentaient aucun signe clinique ni radiologique en faveur d'une PAC ce qui représentait une dépense superflue de 7000 euros.

Cent vingt cinq patients (16%) avaient une radiographie normale et parmi eux, uniquement 9 (7%) avaient une PAC à pneumocoque (diagnostiquée par l'existence d'un TIC Binax positif).

En excluant, ces deux groupes de patients, il était possible de ne pas utiliser 383 TICs Binax, soit 50% des prescriptions. En rapportant au nombre de TIC Binax prescrits chaque année, cela représentait une dépense évitable d'environ 22 000 à 32 500 euros par an selon les critères choisis.

Parmi les 383 patients restants, 350 patients (91%) ont été hospitalisés dont 96 (25%) dans un service de réanimation ou de soins intensifs. Selon les recommandations françaises (26), seuls ces derniers auraient du bénéficier d'un TIC. Sur l'ensemble des patients, en se basant sur les critères cliniques et radiologiques, et les recommandations françaises de l'utilisation du TIC Binax, uniquement 96 prescriptions sur les 766 demandes (12,5%) auraient dû être faites.

De la même manière, en ne s'intéressant uniquement qu'au service d'hospitalisation du patient, 615 prescriptions correspondant à celles des malades répartis à leur domicile (n=59) et hospitalisés dans les services de médecine (n=556) auraient pu être évitées (tableau n°9), ce qui représente un coût d'environ 16500 euros.

Tableau n°9 : Répartition des prescriptions du TIC Binax au sein du CHRU de Lille.

Service	Retour à domicile	Hospitalisation dans un service de médecine	Hospitalisation dans un service de réanimation ou de soins intensifs
Demandes N=766	59	556	151

III.4 Impact du TIC Binax sur l'antibiothérapie :

Cinquante trois patients ont eu un résultat de TIC Binax positif, ce qui a conduit à une antibiothérapie adaptée pour plus de la moitié des cas.

L'antibiothérapie n'a pas été modifiée pour 39% des patients et est restée à spectre large incluant de la Tazocilline[®], des céphalosporines de 3^{ème} génération et des fluoroquinolones.

L'antibiothérapie a été adaptée d'emblée pour 12 patients (33%) après le résultat du TIC.

Au final, l'emploi d'un TIC a permis d'avoir une antibiothérapie adaptée pour trente patients ; soit 56% des patients ayant un TIC positif et 4 % de l'ensemble des patients (figure n°6).

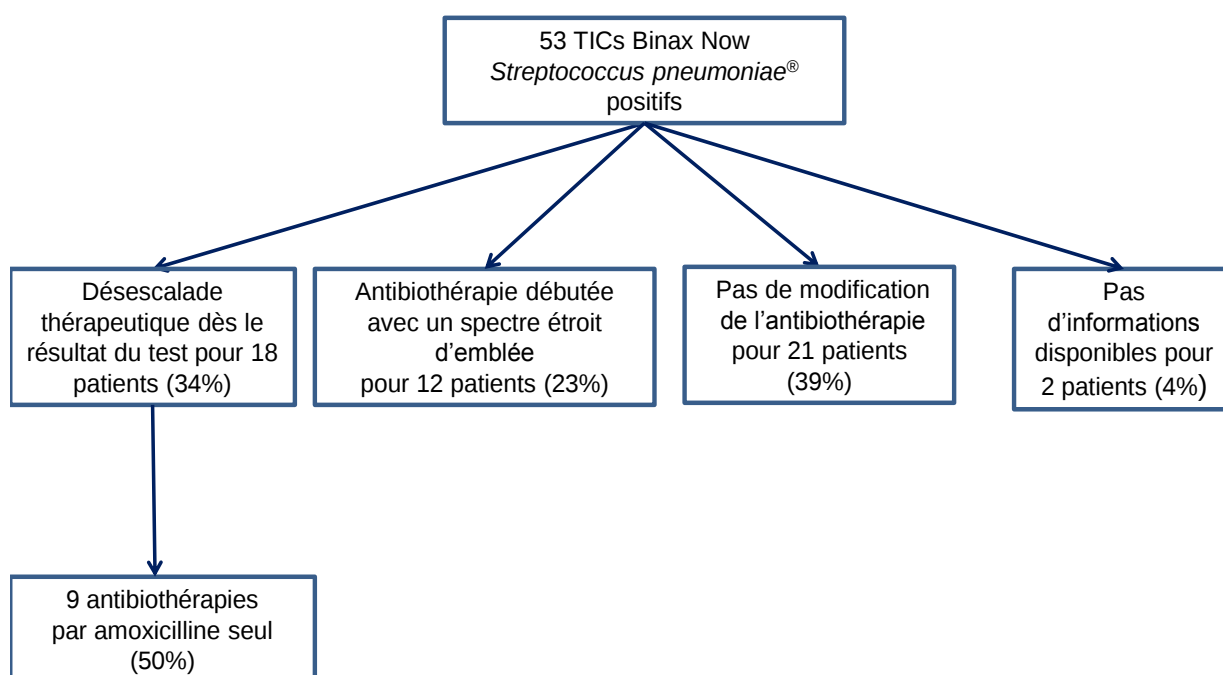


Figure n° 6: Résultat d'un TIC Binax positif et modification de l'antibiothérapie.

4- Discussion

Le pneumocoque est le 1^{er} pathogène bactérien responsable de PAC. Sa mise en évidence en culture à partir de prélèvements respiratoires reste difficile. Depuis une quinzaine d'années, la détection qualitative de l'antigène pneumococcique dans les urines a facilité le diagnostic de PAC à pneumocoque. Jusqu'à présent un seul TIC était commercialisé : le test Binax. Nous avons ici évalué un nouveau test, le TIC Biosynex qui repose sur le même principe de détection.

La sensibilité et la spécificité du TIC Biosynex étaient respectivement de 87% et 98%, similaires à celles du test Binax (44,45). Dans ces études, la sensibilité et la spécificité du TIC Binax avaient été évaluées par rapport à la culture, dont le rendement pour le diagnostic de PAC restait faible, moins de 50% de la documentation bactériologique selon la littérature (45).

Quarante cinq TICs Binax et Biosynex étaient corrélés (75%) dont 44 chez des patients avec une PAC à pneumocoque. Parmi les tests discordants, la majorité des malades considérés comme ayant une PAC par le médecin avaient des critères auscultatoires et radiologiques. Au final, il n'y avait pas de différence significative de sensibilité ou de spécificité entre les deux TICs. En effet, parmi les 61 malades considérés comme ayant une PAC par le médecin, 53 et 54 avaient un TIC Binax et Biosynex positif, respectivement.

La détection de l'antigène pneumococcique urinaire est une méthode rapide, plus sensible que la culture pour confirmer le diagnostic de PAC à pneumocoque. Les prélèvements respiratoires et les hémocultures sont recommandés chez les patients hospitalisés pour PAC (27). Mais, dans cette étude, parmi les patients ayant bénéficié d'une hémoculture, seuls 21% des patients avec un TIC positif avaient au moins une hémoculture positive à pneumocoque. La réalisation d'hémocultures a permis toutefois de diagnostiquer trois cas supplémentaires et de porter le diagnostic d'infection invasive à pneumocoque. De la même manière, le rendement des prélèvements respiratoires pour le diagnostic de PAC à pneumocoque est resté faible et concernait uniquement 43% des patients ayant une PAC à pneumocoque avec un TIC positif.

Le taux de prélèvement respiratoire positif (43%) en culture pour les patients ayant un test Binax positif était meilleur que celui retrouvé pour les hémocultures (21%) et a permis de confirmer le diagnostic de PAC à pneumocoque pour sept patients où le test Binax était négatif.

Le coût actuel du TIC Binax (environ 27 euros) est du même ordre que celui d'une hémoculture (environ 21 euros) mais inférieur à celui d'un prélèvement respiratoire (environ 40 euros). Au CHRU de Lille, la prescription du TIC représente un coût de 65000 euros. Cette prescription doit être raisonnée pour limiter les dépenses inutiles. Il ne s'agit pas d'un test de dépistage permettant de faire le diagnostic de PAC, il est avant tout nécessaire d'avoir une réelle suspicion clinique ou radiologique de PAC car le test ne permet que de distinguer une PAC à pneumocoque d'une PAC à d'autres agents infectieux. Une étude réalisée par Matta *et al*, a montré que 57% des TICs Binax étaient prescrits chez des patients sans suspicion de PAC (55). Dans notre étude, un tiers des patients n'avaient aucun élément clinique ou radiologique en faveur d'une PAC et la moitié n'avait pas de critères radiologiques probants. La non prescription d'un TIC chez ces deux populations de patients aurait permis d'économiser entre 22000 et 32500 euros.

Selon la conférence de consensus (27), la prescription du TIC est recommandée d'emblée, chez les patients hospitalisés en réanimation ou en unité de soins intensifs. Dans notre étude, 151 prescriptions (environ 20%) ont été faites pour un patient hospitalisé ou nécessitant une hospitalisation dans un service de réanimation ou de soins intensifs. Ainsi, 80% des prescriptions de TIC pouvaient être considérées comme abusives ce qui représentait un surcoût de 52 000 euros. De plus, seuls 96 patients hospitalisés en réanimation ou soins intensifs présentaient des images radiologiques en faveur d'une PAC.

Au total, en tenant compte du service d'hospitalisation et des signes radiologiques, la juste prescription des TIC ne concernerait que 12,5% des prescriptions réalisées et le coût annuel de ce test pourrait être de 8250 au lieu de 65 000 euros. Nous avons observé un trop grand nombre de tests mal prescrits. Les tests étaient répétés pour un même patient, pour le même épisode infectieux et, surtout de nombreux tests étaient prescrits trop précocement, avant tout élément d'orientation diagnostique.

Au CHU de Bordeaux, devant l'inflation de prescriptions des TIC, des recommandations ont été émises (56). Il a été proposé que le test soit fait au moment de la réévaluation de l'antibiothérapie à 48 heures et si seulement, il n'y avait pas de documentation bactériologique de la PAC. De plus, la prescription doit être justifiée par des arguments cliniques et radiologiques par un médecin sénior. Cette politique a permis de réduire de 35% les prescriptions de TIC (56).

La prise en charge d'une PAC repose sur une antibiothérapie précoce et probabiliste du fait de la mortalité (environ 15%) liée à la pathologie (27). L'antibiothérapie est guidée par la gravité de la situation clinique et les comorbidités du patient, en première ligne elle doit être restreinte à l'amoxicilline chez les patients non hospitalisés et elle peut-être incrémentée par un macrolide en cas de suspicion d'infection avec des germes intracellulaires. En cas de PAC grave, une antibiothérapie à large spectre par une céphalosporine de 3^{ème} génération et un macrolide ou une fluoroquinolone est préconisée (26). Cependant, l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre augmente la pression de sélection et contribue au développement de la résistance aux antibiotiques. De plus, elle favorise la survenue de colites à *Clostridium difficile* (57). Une telle antibiothérapie est utilisée par excès car dans la majorité des PAC la nature de l'agent infectieux n'est pas identifiée. Dans une étude concernant 259 patients hospitalisés pour PAC, un tiers des malades n'avaient pas de pneumopathie mais, avaient bénéficié d'une antibiothérapie à large spectre (37).

C'est pourquoi le TIC Binax a un intérêt pour orienter rapidement vers une étiologie pneumococcique les patients ayant une forte suspicion de PAC. Ceci permet, en théorie, de décrétement plus rapidement l'antibiothérapie probabiliste vers une antibiothérapie ciblée à spectre étroit par amoxicilline. Dans une étude incluant 681 patients hospitalisés pour PAC, la positivité du TIC Binax a permis de réduire l'emploi d'une antibiothérapie à large spectre chez 45% des patients (58).

Selon les recommandations actuelles, une antibiothérapie à large spectre est d'usage pour les patients hospitalisés pour une PAC grave. Toutefois, une étude française a montré une diminution de la mortalité des patients ayant une pneumopathie sévère lorsque l'antibiothérapie était restreinte à l'amoxicilline seule une fois le résultat du TIC positif connu (59). De nombreuses PAC sont traitées par une antibiothérapie avec un spectre trop large hors recommandations et sans

réadaptation après connaissance de l'agent infectieux et de sa sensibilité (60). Ici, plus de 50% des patients ayant un résultat de TIC Binax positif ont eu une antibiothérapie à spectre étroit ou restreinte.

Le gain financier lié à l'utilisation d'une antibiothérapie à spectre étroit a été étudié dans plusieurs études. Selon l'équipe de Falguera (61), le gain est nul car la proportion de TIC positif est trop faible (12,5% dans cette étude). Selon un rapport canadien (62), la restriction de l'antibiothérapie par amoxicilline seule, antibiotique peu coûteux ne permettait pas de compenser le surcoût occasionné par la prescription massive de TIC. Mais ce rapport ne tenait pas compte des effets bénéfiques d'une antibiothérapie ciblée qui limite la pression de sélection et les surcoûts éventuels liés à l'augmentation de l'antibiorésistance. De plus, l'obtention d'un TIC positif en réduisant le délai d'obtention du diagnostic, pourrait limiter la prescription d'examens para-cliniques et biologiques.

Au final, la littérature suggère qu'il n'y a plutôt pas de gain financier à utiliser un TIC.

5- Conclusion et perspectives

La performance du TIC Biosynex s'est avérée équivalente à celle du TIC de référence Binax. Ce travail a permis de montrer qu'une part non négligeable des TIC est prescrite sans contexte clinique ni radiologique évocateur de PAC. La majorité des TICS sont réalisés chez des patients hospitalisés dans des services de médecine contrairement à ce qui est préconisé dans les recommandations françaises. Enfin, malgré la disponibilité rapide des résultats et une valeur prédictive négative supérieure à 95%, seule la moitié des patients bénéficient d'une antibiothérapie à spectre étroit par amoxicilline. Pour limiter la prescription de TIC au CHRU de Lille, une information pourrait être proposée aux services des urgences et de médecine ainsi qu'une prescription encadrée par un sénior.

6- BIBLIOGRAPHIE

1. WHO | The top 10 causes of death [Internet]. WHO. [cité 3 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 10 janv 2015;385(9963):117- 71.
3. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 11 janv 2013;68(11):1057- 65.
4. Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, Li YH, Ricci EM, Singer DE, et al. The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med*. 13 janv 1997;157(1):36- 44.
5. Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 23 oct 2014;371(17):1619- 28.
6. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2011;17 Suppl 6:E1-59.
7. Heffron R. Pneumonia: with special reference to pneumococcus lobar pneumonia. A Commonwealth Fund Book. Copyright 1939. The Commonwealth Fund. (Reprinted by Harvard University Press, Cambridge, MA in 1979.).
8. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS ONE* [Internet]. 2 avr 2013 [cité 27 avr 2016];8(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615022/>
9. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. mars 2013;32(3):305- 16.
10. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 1 janv 2012;67(1):71- 9.
11. Pavia AT. What is the Role of Respiratory Viruses in Community Acquired Pneumonia; What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of CAP? *Infect Dis Clin North Am*. mars 2013;27(1):157- 75.
12. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. août 1999;160(2):397- 405.

13. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Prevalence, Pathogens, and Presentation. *Chest*. déc 2008;134(6):1141- 8.
14. Nobbs AH, Lamont RJ, Jenkinson HF. Streptococcus Adherence and Colonization. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. sept 2009;73(3):407.
15. Kellogg JA, Bankert DA, Elder CJ, Gibbs JL, Smith MC. Identification of Streptococcus pneumoniae Revisited. *J Clin Microbiol*. sept 2001;39(9):3373.
16. Farhat SE, Thibault M, Devlin R. Efficacy of a Swab Transport System in Maintaining Viability of Neisseria gonorrhoeae and Streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol*. 8 janv 2001;39(8):2958- 60.
17. Société Française de Microbiologie. Rémic. 5 ème édition 2015.
18. Reller LB, Weinstein MP, Werno AM, Murdoch DR. Laboratory Diagnosis of Invasive Pneumococcal Disease. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2008;46(6):926- 32.
19. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MCC, Nahm MH. Discovery of a New Capsular Serotype (6C) within Serogroup 6 of Streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol*. avr 2007;45(4):1225- 33.
20. Saumyaa null, Pujanauski L, Colino J, Flora M, Torres RM, Tuomanen E, et al. Pneumococcal Surface Protein A Plays a Major Role in Streptococcus pneumoniae-Induced Immunosuppression. *J Immunol Baltim Md 1950*. 30 mars 2016;
21. Rosenow C, Ryan P, Weiser JN, Johnson S, Fontan P, Ortqvist A, et al. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of Streptococcus pneumoniae. *Mol Microbiol*. sept 1997;25(5):819- 29.
22. Bogaert D, de Groot R, Hermans P. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. mars 2004;4(3):144- 54.
23. VARON E, JANOIR C, GUTMANN L. Rapport d'activité du CNR pneumocoque 2014. 2014.
24. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. *Relevé Épidémiologique Hebd Sect Hygiène Secrétariat Société Nations Wkly Epidemiol Rec Health Sect Secr Leag Nations*. 23 mars 2007;82(12):93- 104.
25. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *The Lancet*. 6 nov 2009;374(9700):1543- 56.
26. SPILF. XVe conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. *Med Mal Infect*. 2006;36:235–44.;
27. SPILF. XVIIe conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes communautaires 17ème conférence de consensus. 2008;

28. Ministère de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales. 2016.
29. Commission de la transparence. Avis du 18 décembre 2013. 2013.
30. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2 août 2013;31(35):3594- 602.
31. 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.
32. Kristensen M, van Lier A, Eilers R, McDonald SA, Opstelten W, van der Maas N, et al. Burden of four vaccine preventable diseases in older adults. *Vaccine*. 10 févr 2016;34(7):942- 9.
33. Courvalin P, Leclercq R. AntibioGramme. Éd. Eska; 2012. 800 p.
34. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ, Takasugi J, Peugeot RL, et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch Intern Med*. 24 mai 1999;159(10):1082- 7.
35. Woodhead M., Macfarlane J., Mccracken J., Rose D., Finch R. PROSPECTIVE STUDY OF THE AETIOLOGY AND OUTCOME OF PNEUMONIA IN THE COMMUNITY. *The Lancet*. mars 1987;329(8534):671- 4.
36. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet Lond Engl*. 12 sept 2015;386(9998):1097- 108.
37. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: Results of a one-year study. *J Infect*. juill 2013;67(1):11- 8.
38. Furer V, Raveh D, Picard E, Goldberg S, Izbicki G. Absence of leukocytosis in bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group*. sept 2011;20(3):276- 81.
39. National Clinical Guideline Centre (UK). Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [cité 8 mai 2016]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263426/>
40. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2006;174(1):84- 93.
41. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic Value of Microscopic Examination of Gram-Stained Sputum and Sputum Cultures in Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2004;39(2):165- 9.

42. Dochez AR, Avery OT. THE ELABORATION OF SPECIFIC SOLUBLE SUBSTANCE BY PNEUMOCOCCUS DURING GROWTH. J Exp Med. 1 oct 1917;26(4):477- 93.
43. Alere. Manuel d'instructions Binax Now®Streptococcus pneumoniae Antigen Card. 2015.
44. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DAB, et al. Rapid Diagnosis of Bacteremic Pneumococcal Infections in Adults by Using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen Test: a Prospective, Controlled Clinical Evaluation. J Clin Microbiol. 1 juill 2003;41(7):2810- 3.
45. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M. A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. J Infect Chemother. 2004;10(6):359- 63.
46. Ercis S, Ergin A, Sahin GO, Hasçelik G, Uzun O. Validation of urinary antigen test for Streptococcus pneumoniae in patients with pneumococcal pneumonia. Jpn J Infect Dis. déc 2006;59(6):388- 90.
47. Genné D, Siegrist HH, Lienhard R. Enhancing the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults using the urinary antigen assay (Binax NOW). Int J Infect Dis. mars 2006;10(2):124- 8.
48. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a Urinary Antigen Assay (Binax NOW) to the Early Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia. Clin Infect Dis. 15 janv 2004;38(2):222- 6.
49. Esposito S, Bosis S, Colombo R, Carlucci P, Faelli N, Fossali E, et al. Evaluation of rapid assay for detection of Streptococcus pneumoniae urinary antigen among infants and young children with possible invasive pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J. avr 2004;23(4):365- 7.
50. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of Streptococcus pneumoniae urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. févr 2009;28(2):197- 201.
51. Mukae H, Yatera K, Noguchi S, Kawanami T, Yamasaki K, Tokuyama S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic ODK0501 assay for detecting Streptococcus pneumoniae antigens in the sputum of pneumonia patients with positive S. pneumoniae urinary antigens. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. mars 2015;21(3):176- 81.
52. Caliendo AM. Multiplex PCR and Emerging Technologies for the Detection of Respiratory Pathogens. Clin Infect Dis. 5 janv 2011;52(suppl 4):S326- 30.
53. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, Tattevin P, Jouneau S, Decaux O, et al. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Immunocompromised Patients by Real-Time PCR: a 4-Year Prospective Study. Warnock DW, éditeur. J Clin Microbiol. sept 2014;52(9):3370- 6.

54. Carvalho M d. GS, Tondella ML, McCaustland K, Weidlich L, McGee L, Mayer LW, et al. Evaluation and Improvement of Real-Time PCR Assays Targeting *lytA*, *ply*, and *psaA* Genes for Detection of Pneumococcal DNA. *J Clin Microbiol.* 1 août 2007;45(8):2460- 6.
55. Matta M, Kernéis S, Day N, Lescat M, Buu Hoi A, Varon E, et al. Do clinicians consider the results of the BinaxNOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test when adapting antibiotic regimens for pneumonia patients? *Clin Microbiol Infect.* sept 2010;16(9):1389- 93.
56. Bessède E, Blanchard E, Camou F, Cazanave C, Peuchant O, Dupon M. M-24: Élaboration de fiches de recommandations visant à cibler les recherches d'antigénuries pour le diagnostic de *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumoniae*. *Médecine Mal Infect.* juin 2014;44(6, Supplement):72.
57. Polgreen PM, Chen YY, Cavanaugh JE, Ward M, Coffman S, Hornick DB, et al. An outbreak of severe *Clostridium difficile*-associated disease possibly related to inappropriate antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* févr 2007;28(2):212- 4.
58. Laijen W, Snijders D, Boersma WG. Pneumococcal urinary antigen test: diagnostic yield and impact on antibiotic treatment. *Clin Respir J.* 1 févr 2016;n/a-n/a.
59. Blanc V, Mothes A, Smetz A, Timontin I, Guardia MD, Billiemaz A, et al. Severe community-acquired pneumonia and positive urinary antigen test for *S. pneumoniae*: amoxicillin is associated with a favourable outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2015;34(12):2455- 61.
60. Schouten JA, Hulscher MEJL, Natsch S, Kullberg B, van der Meer JWM, Grol RPTM. Barriers to optimal antibiotic use for community-acquired pneumonia at hospitals: a qualitative study. *Qual Saf Health Care.* avr 2007;16(2):143- 9.
61. Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA, Touzón C, Gázquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2 janv 2010;65(2):101- 6.
62. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic Review and Meta-Analysis of a Urine-Based Pneumococcal Antigen Test for Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* juill 2013;51(7):2303.

Annexe n°1

Tableau n°4 : Feuille type pour le recueil des données clinico-biologiques.

Numéro	N°1	N°2	N°3	N°4
Identité patient				
Date du prélèvement				
Lot réactif				
Résultat TIC Binax				
Résultat TIC Biosynex				
Température				
CRP (mg/L)				
Leucocytes (G/L)				
Gazométrie artériel				
Prélèvement respiratoire				
Hémocultures				
Age				
Sexe				
Service				
Diagnostic médical				
Antibiothérapie				
Température				
Signes auscultatoires				
Eléments radiographiques				
Présence d'une dyspnée				
Insuffisance cardiaque				
Insuffisance pulmonaire				
Diabète				
Ethylisme chronique				
Tabagisme				
Asthme				
Immunodépression				
Grippe				
Décès				

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2015/2016

Nom : DESCOMBES
Prénom : Guillaume

Titre du mémoire de thèse : Apport d'un nouveau test immunochromatographique dans le diagnostic et la prise en charge d'une pneumopathie communautaire aiguë à pneumocoque de l'adulte.

Mots-clés : Pneumocoque, immunochromatographie, pneumopathie aiguë communautaire, test diagnostic

Résumé : Le test immunochromatographique Biosynex, non commercialisé, permettant la détection de l'antigène pneumococcique urinaire a été comparé au test de référence Binax, dans la contribution au diagnostic des pneumonies aiguës à pneumocoque. Entre Novembre 2015 et Février 2016, les résultats des deux tests ont été comparés pour 766 patients en confrontant les données cliniques, biologiques, radiologiques et bactériologiques des patients. Les résultats étaient concordants pour quarante six patients et 15 résultats étaient discordants. La sensibilité du test Biosynex était équivalente. La contribution au diagnostic des hémocultures et des prélèvements respiratoires était faible. La prescription du test Binax était faite chez environ 50% de patients sans argument radiologique en faveur d'une PAC et pour 80% des patients ne nécessitant pas une hospitalisation dans un service de réanimation ou de soins intensifs. Seulement 50% des patients avec un test Binax positif avaient une antibiothérapie ciblée sur le pneumocoque.

Membres du jury :

Président : Dr Anne GOFFARD

Assesseurs : Pr Michel SIMONET
Dr Fanny VUOTTO

Directeur de thèse : Dr Nadine LEMAITRE