

- p.37 **Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, France, 2005** / *Evolution of pneumococcal invasive disease incidence, France, 2005*
- p.39 **Consommations d'antibiotiques à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) : tendances évolutives sur 15 ans, France, 1990-2004** / *Antibiotic consumption at the Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP): trends over 15 years, France, 1990-2004*
- p.42 **Surveillance de la pneumocystose dans 14 hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France, 2003-2005** / *Pneumocystosis: Survey in 14 Hospitals from Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France, 2003-2005*

Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, France, 2005

Agnès Lepoutre (a.lepoutre@invs.sante.fr)¹, Scarlett Georges¹, Emmanuelle Varon², Daniel Lévy-Bruhl¹ et les microbiologistes du réseau Epibac³

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Centre national de référence des pneumocoques, AP-HP Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France

3 / La liste des biologistes participants au réseau Epibac est disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>, dossier infections invasives à pneumocoque, données épidémiologiques

Résumé / Abstract

Introduction – La vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent (Pn7) a été introduite en France en janvier 2003.

Méthodes – L'impact du Pn7 a été évalué sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques estimée par les données du réseau de laboratoires Epibac.

Résultats – Une baisse de l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans est observée en 2005 en comparaison de la période 1998-2002, pré-vaccinale. Chez les enfants de moins de 2 ans l'incidence des infections invasives à pneumocoques était de 41 cas/100 000 par an en 1998-2002 et de 28 cas/100 000 en 2005, soit une diminution de 31 %. Dans le même temps le Centre national de référence des pneumocoques montre que la part relative des sérotypes de pneumocoque couverts par le Pn7 a baissé parmi les méningites à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans. Parallèlement l'incidence des bactériémies à pneumocoques a augmenté modérément chez les plus de 2 ans.

Conclusion – La baisse observée est très en faveur d'un impact positif du Pn7 chez les enfants de moins de 2 ans. L'évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques et des sérotypes circulant en France doit être analysée avec précision dans les années qui viennent.

Evolution of pneumococcal invasive disease incidence, France, 2005

Introduction – Antipneumococcal vaccination of children under 2 years of age with the 7 valent conjugate vaccine has been introduced in France in 2003.

Methods – Pn7 impact on invasive pneumococcal disease incidence was analyzed from the Epibac laboratory network data.

Results – A decrease of the incidence of pneumococcal meningitis and bacteraemia incidence in children under 2 years of age is observed for the first time in 2005 compared to the years 1998-2002. Annual incidence of invasive pneumococcal diseases in children under 2 was 41 cases/100 000 between 1998 and 2002 and 28 cases/100 000 in 2005, a 31% decrease. In the same time the national reference centre for pneumococci shows a decrease of the proportion of vaccine serotype strains among pneumococci isolated from meningitis in children under 2 years of age. For the same period the incidence of pneumococcal bacteraemia has increased slightly in persons aged of 2 and over.

Conclusion – The observed decrease suggest strongly a beneficial impact of Pn7 in children under 2 years. The changes in invasive pneumococcal diseases incidence and circulating serotypes will be analyzed in the next years.

Mots clés / Key words

Infections invasives à pneumocoques, enfant, vaccin conjugué anti-pneumococcique / *Pneumococcal invasive disease, children, conjugate antipneumococcal vaccine*

Introduction

Les infections invasives à pneumocoques sont une cause importante de morbidité et de mortalité en France comme dans les autres pays développés. Le pneumocoque est la deuxième cause de méningite bactérienne chez l'enfant et la première cause de pneumopathie communautaire

bactérienne chez l'adulte. Chez le jeune enfant et le sujet âgé, la létalité des infections invasives à pneumocoques est élevée, elle atteint 11 % pour les cas de méningites chez l'enfant [1].

Deux vaccins anti-pneumococcique sont actuellement disponibles en France : le vaccin polysaccharidique 23 valent (Pn23) recommandé chez les per-

sonnes de plus de 5 ans présentant des facteurs de risque d'infections à pneumocoques qui n'est pas immunogène chez l'enfant de moins de 2 ans et le vaccin conjugué heptavalent (Pn7) qui peut être utilisé dès l'âge de 2 mois et couvre sept sérotypes : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. En janvier 2003, le Pn7 a été introduit dans le calendrier vaccinal

Tableau 1 Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoques selon l'âge, Epibac, France, 1998-2005 / Table 1 Evolution of pneumococcal meningitis incidence rate by age-group, Epibac, France, 1998-2005

	Taux / 100 000 h.		Ratio d'incidence (2)/(1)	p
	1998-2002 (1)	2005 (2)		
0 - 11 mois	17,1	10,9	0,64 [0,47-0,85]	0,001
0 - 4 mois	12,8	11,8	0,94 [0,58-1,47]	0,798
5 - 11 mois	20,1	10,2	0,51 [0,34-0,76]	< 10 ⁻³
12 - 23 mois	4,7	2,7	0,57 [0,30-1,03]	0,048
24 - 59 mois	1,5	1,4	0,93 [0,54-1,53]	0,800
5 - 64 ans	0,6	0,9	1,33 [1,15-1,53]	< 10 ⁻³
> 64 ans	1,7	1,6	0,95 [0,76-1,18]	0,668
Total	1,1	1,2	1,05 [0,94-1,16]	0,390

Tableau 2 Évolution de l'incidence des bactériémies à pneumocoques selon l'âge, France, 1998-2005 / Table 2 Evolution of pneumococcal bacteraemia incidence rate by age-group, France, 1998-2005

	Taux / 100 000 h.		Ratio d'incidence (2)/(1)	p
	1998-2002 (1)	2005 (2)		
0 - 11 mois	32,4	27,3	0,84 [0,69-1,01]	0,062
0 - 4 mois	19,2	26,1	1,38 [1,01-1,87]	0,048
5 - 11 mois	41,6	28,1	0,69 [0,53-0,87]	0,001
12 - 23 mois	27,4	15,5	0,57 [0,44-0,72]	< 10 ⁻³
24 - 59 mois	9,0	11,1	1,24 [1,04-1,49]	0,016
5 - 64 ans	5,1	6,0	1,19 [1,13-1,26]	< 10 ⁻³
> 64 ans	33,2	36,1	1,09 [1,04-1,14]	< 10 ⁻³
Total	10,3	11,6	1,12 [1,08-1,16]	< 10 ⁻³

français pour les enfants de moins de 2 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à pneumocoques médicaux ou liés à leur mode de vie¹. En juin 2006 cette recommandation a été élargie à l'ensemble des enfants de moins de deux ans [2]. Le calendrier de la vaccination anti pneumococcique prévoit trois injections à 2, 3 et 4 mois et un rappel entre le 12^e et le 15^e mois de vie. Deux ans après les premières recommandations de vaccination du nourrisson par le Pn7 l'analyse des données générées par le réseau de laboratoires hospitaliers Epibac en 2005 permet pour la première fois une estimation de l'impact du Pn7 sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques en France.

Méthode

L'incidence des infections invasives a été analysée à partir des données du réseau Epibac pour la période allant de 1998 à 2005.

Le réseau Epibac a été créé en 1987 et est coordonné par l'InVS. Il est constitué de plus de 300 laboratoires de microbiologie hospitaliers français volontaires répartis sur l'ensemble du territoire et sollicités chaque année pour participer à la surveillance des infections invasives bactériennes dues à six pathogènes dont le pneumocoque [3]. Les cas d'infections invasives à pneumocoques sont définis par l'isolement dans le sang (bactériémie) ou dans le liquide céphalo-rachidien (méningite), de *Streptococcus pneumo-*

niae. En 2005, 308 laboratoires (61 de centres hospitaliers universitaires, 231 d'autres établissements publics et 16 d'établissements privés) ont participé régulièrement à la surveillance, ils représentaient 79 % des entrées en médecine de court séjour en France.

Les estimations d'incidence incluent un redressement pour l'absence de participation des laboratoires des établissements français susceptibles de recevoir des souches isolées d'infections invasives et non inclus dans Epibac sur la base de la part du nombre d'entrées en médecine de court séjour des établissements participants par rapport à celles des établissements français susceptibles de traiter des infections bactériennes sévères [3]. Les estimations sont de plus corrigées pour prendre en compte la sous-déclaration des cas par les laboratoires participants [3]. Sur la base de différentes analyses capture recapture effectuées entre 1996 et 2002, nous avons retenu une sous-déclaration de 20 % pour les infections invasives à pneumocoques [4] (données InVS non publiées). Les intervalles de confiance des taux d'incidence ont été calculés sur la base d'une loi de poisson.

L'impact de l'introduction de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent en 2005 pour différents groupes d'âge a été évalué en comparant l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoques en 2005 à celle des cinq années (1998-2002) précédant les premières recommandations du Pn7 chez le nourrisson. Les différences entre les incidences par groupe d'âge de ces deux périodes ont été testées par un test du mid-p. L'analyse a été réalisée avec le logiciel Stata 8.0.

Résultats

Incidence des infections invasives à pneumocoques en France avant l'introduction de la vaccination par le Pn7, 1998-2002

Près de 6 700 cas en moyenne d'infections invasives à pneumocoques en France sont survenus entre 1998 et 2002 avec des

fluctuations allant de 6 500 à 7 100 cas par an. L'incidence annuelle moyenne sur cette période était de 11,4 cas/100 000 habitants IC95 % [11,3-11,6]. Les méningites (652 cas en moyenne par an) représentaient 10 % des cas d'infections invasives à pneumocoques et leur incidence était de 1,11 cas/100 000 habitants IC95 % [1,06-1,16].

L'incidence des infections invasives à pneumocoques est plus élevée chez les nourrissons et chez les personnes âgées. Le pic d'incidence des méningites à pneumocoques est surtout observé chez les jeunes enfants. L'incidence des bactériémies à pneumocoques est plus élevée à la fois chez les jeunes enfants et les adultes âgés (figure 1).

Évolution des infections invasives à pneumocoques

Chez les enfants de moins de 1 an l'incidence des méningites à pneumocoques a diminué de 36 % entre 2005 et la période pré-vaccinale (tableau 1). Cette diminution était plus importante chez les enfants âgés de 5 à 11 mois, susceptibles d'avoir reçu une primo-vaccination par le Pn7 (tableau 1 et figure 2), que chez les enfants de moins de 5 mois (49 % vs 8 %).

L'incidence des bactériémies à pneumocoques chez les enfants de moins de 1 an (tableau 2) a également diminué de 16 % entre 2005 et la période pré-vaccinale, (p = 0,06). Chez les enfants âgés de 5 à 11 mois, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre la période 1998-2002 et 2005 (tableau 2 et figure 3) tandis qu'elle augmentait chez les enfants de moins de 5 mois (-32 % vs +36 %).

Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois l'incidence des méningites à pneumocoques (tableau 1) a diminué de 43 % entre 2005 et la période pré-vaccinale (p = 0,05). L'incidence des bactériémies à pneumocoques chez les enfants âgés de 12 à 23 mois (tableau 2) a également diminué de 43 % entre 2005 et la période pré-vaccinale (p < 10⁻³).

Figure 1 Incidence annuelle des méningites et des bactériémies à pneumocoques selon l'âge, Epibac, France, 1998-2002 / Figure 1 Pneumococcal bacteraemia and meningitis incidence rates by age-group, Epibac, France, 1998-2002

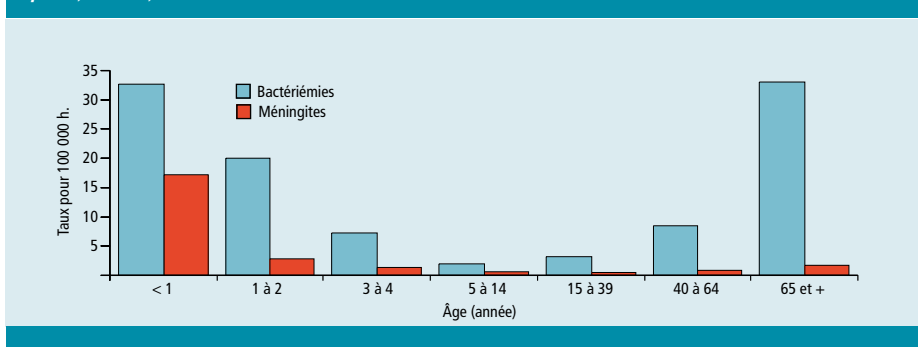
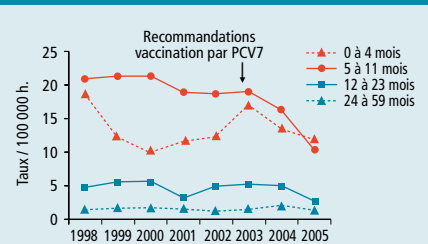


Figure 2 Incidence des méningites à pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans, Epibac, France, 1998-2005 / *Figure 2* Pneumococcal meningitis incidence rates in children under 5 years of age, Epibac, France, 1998-2005



Globalement chez les enfants de moins de 2 ans l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué de 40,9 cas/100 000 h. en 1998-2002 à 28,2 cas/100 000 h. en 2005 ($p < 10^{-4}$) tandis que chez les sujets de plus de 2 ans l'incidence a augmenté de façon significative de 10,7 cas/100 000 en 1998-2002 à 12,3 cas/100 000 en 2005 (figure 4, $p < 10^{-4}$).

Données du CNR des pneumocoques

Les données du Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) montrent une diminution de la fréquence relative des sérotypes inclus dans le Pn7 responsables de méningites chez les enfants de moins de 2 ans après 2003 : ils représentaient 73 % des sérotypes des souches isolées de méningites chez les enfants de moins de 2 ans avant la vaccination du 1^{er} juillet 2001 au 30 juin 2002 et 38 % après la vaccination par le Pn7 du 1^{er} juillet 2004 au 30 juin 2005 ($p < 10^{-3}$).

Évolution des ventes de vaccin

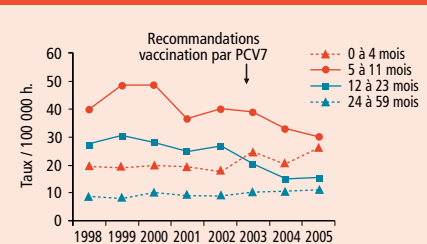
Le nombre de doses de Pn7 vendues en officine en France a augmenté régulièrement passant de 913 546 doses en 2003 à 2 045 467 doses en 2005. A partir d'enquêtes de prescription (Panel de médecins Thalès) indiquant que 80 % des prescriptions de Pn7 sont réalisées chez des enfants de moins de 1 an, on estime que plus de 50 % des enfants de moins de 1 an ont reçu une primo-vaccination complète en 2005.

Discussion-Conclusion

Parmi les systèmes de surveillance des infections invasives à pneumocoques en France, le réseau Epibac par la connaissance de sa couverture en population qui permet une estimation de l'incidence, son ancienneté et la large participation des microbiologistes hospitaliers est le plus adapté pour étudier l'évolution de l'incidence des infections invasives au niveau national.

Nos résultats sont très en faveur de l'impact de la vaccination par le Pn7 dans la diminution des infections invasives chez les enfants de moins de 2 ans cibles de la vaccination : l'incidence diminue plus chez les enfants de 5 à 11 mois susceptibles d'avoir été vaccinés par le Pn7 que chez les enfants de moins de 5 mois. De plus le CNRP observe une diminution de la part relative des sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de 2 ans.

Figure 3 Incidence des bactériémies à pneumocoque chez les enfants de moins de 5 ans, Epibac, France, 1998-2005 / *Figure 3* Pneumococcal bacteraemia incidence rates in children under 5 years of age, Epibac, France, 1998-2005



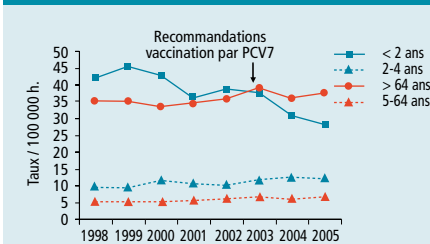
La comparaison des incidences estimées à partir des données d'Epibac pour différentes périodes ne prend pas en compte une éventuelle amélioration de l'exhaustivité de la notification des cas par les établissements participants en lien avec l'introduction du Pn7. Un tel phénomène pourrait avoir contribué à l'augmentation observée chez les enfants plus âgés et les adultes et conduirait à une sous-estimation de l'impact de la vaccination chez les jeunes enfants.

Globalement le bénéfice de la vaccination en 2005 représente plus de 50 cas de méningites et de 100 cas de bactériémies à pneumocoques évités chez les enfants de moins de 2 ans. Les recommandations de vaccination de 2003 concernaient les enfants de moins de 2 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à pneumocoques. L'élargissement des recommandations à tous les enfants de moins de 2 ans en 2006 devrait favoriser l'amélioration de la couverture vaccinale des enfants et de l'impact de la vaccination dans les années qui viennent.

L'impact de la vaccination par le Pn7a été observé au Canada [5] et aux Etats-Unis [6]. Aux États-Unis le Centre for Diseases Control observait une diminution de 75 % de l'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans quatre années après l'introduction du Pn7. Cette diminution globale résultait d'une diminution de 94 % des cas d'infections invasives à pneumocoques dus à des souches de sérotype vaccinal et d'une augmentation modérée de + 21 % des cas dus à des souches de sérotype non vaccinal. Dans la population non vaccinée et en particulier chez les sujets âgés un effet indirect de la vaccination des enfants était observé. L'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué de 31 % chez les personnes de plus de 64 ans [6]. Globalement les auteurs de l'étude estimaient que 69 % des cas d'infections invasives évités l'étaient par un bénéfice indirect de la vaccination [6]. Ce bénéfice indirect est attribué à la diminution du portage du pneumocoque chez les enfants vaccinés par le Pn7, réduisant le risque d'exposition des personnes non vaccinées. Ce bénéfice indirect n'est pas observé en 2005 sur les données du réseau Epibac.

En France, sur la période étudiée, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a augmenté de façon modérée chez les sujets de plus de 2 ans. Cette augmentation est surtout due à celle

Figure 4 Incidence des infections invasives à pneumocoque selon l'âge, Epibac, France, 1998-2005 / *Figure 4* Pneumococcal invasive disease incidence rates by age-group, Epibac, France, 1998-2002



de l'incidence des bactériémies à pneumocoques. Celle-ci était déjà perceptible entre 1998 et 2002 chez les sujets âgés de plus de 2 ans (+ de 2 % par an en moyenne) mais est un peu plus importante en 2004-2005 (+ 5 % par an). La possibilité que cette augmentation soit liée à l'introduction du Pn7 par exemple par une augmentation des cas dus à des souches de sérotypes non couverts par le Pn7 ne peut pas encore être confirmée ou infirmée du fait de données encore non disponibles sur les sérotypes des souches isolées de bactériémies en 2005 et d'un recul insuffisant pour analyser une modification de la tendance observée.

La poursuite de la surveillance des infections invasives pneumococcales devra permettre d'évaluer 1) l'évolution de l'incidence de ces infections chez les jeunes enfants en fonction de la couverture vaccinale 2) un effet indirect positif ou négatif de la vaccination dans les groupes d'âge non vaccinés et 3) la contribution de la vaccination par le Pn7 à la diminution de la résistance des souches de pneumocoque en France déjà observée par ailleurs [7] du fait d'une plus grande fréquence de résistance aux antibiotiques parmi les souches couvertes par le Pn7.

Remerciements

Mme Edith Laurent

Références

- [1] Bingen E, Levy C, De la RF, Boucherat M, Aujard Y, Cohen R. Méningites à pneumocoques en France : âge et facteurs de risque médicaux chez l'enfant. Arch Pédiatr 2005; 12(7): 1187-9.
- [2] CSHPF. Avis du 19 mai 2006 relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans. Bull Epidemiol Hebd 2006; 29-30:224-6.
- [3] Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D. Infections invasives à H. influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. agalactiae et S. pyogenes en France en 2001-2002. Bull Epidemiol Hebd 2004; 34:165-8.
- [4] Perrocheau A. La surveillance des infections invasives à méningocoques en France en 2000. Rapport InVS. Février 2006.
- [5] Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. CMAJ 2005; 173(10):1149-51.
- [6] Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United-States, 1998-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54(36): 893-7.
- [7] Varon E. Decreasing rates of Drug resistant Invasive Strains of Streptococcus Pneumoniae between 2001 and 2004 in France. 46th ICAAC, San Francisco 27-30 September 2006.