

Prise en charge des infections à *Streptococcus pneumoniae* : ce qui a changé en 15 ans

Management of Pneumococcal Infections: What Changed in the Last 15 Years

H. Georges · O. Leroy

Reçu le 5 décembre 2016 ; accepté le 12 janvier 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé Le pneumocoque est connu pour sa grande prévalence et son pouvoir pathogène particulièrement redoutable chez certains patients. Au début des années 2000, l'émergence de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), avec un taux de 50 %, l'arrivée de nouveaux antibiotiques, la publication de recommandations nationales et internationales, la commercialisation du vaccin antipneumococcique laissent entrevoir de nouvelles perspectives épidémiologiques et thérapeutiques. De nos jours, même si l'incidence des infections invasives semble avoir diminué, grâce à la vaccination antipneumococcique, le pneumocoque est toujours le premier pathogène responsable de pneumonies et de méningites bactériennes communautaires. Les résistances du pneumocoque vis-à-vis des antibiotiques, et notamment des bêta-lactamines, ont diminué, puisque les souches PSDP avoisinent 20 %. Ainsi, les recommandations nationales ont ainsi pu simplifier le traitement des méningites à pneumocoque en proposant l'administration d'une céphalosporine de troisième génération seule, et l'antibiothérapie des pneumonies à pneumocoque repose toujours sur les bêta-lactamines. Le traitement des pneumonies les plus sévères pourrait bénéficier d'une bithérapie antipneumococcique effective avec l'association bêta-lactamine et macrolide. Si la corticothérapie adjuvante est désormais recommandée en association à l'antibiothérapie dans les méningites, son utilisation chez les patients présentant une pneumonie sévère pourrait diminuer la survenue de complications respiratoires. La mortalité des infections les plus sévères demeure élevée, et ce, malgré une antibiothérapie adaptée et rapidement administrée. Récemment, des complications cardiaques directement liées à la pathogénicité du pneumocoque ont été mises en évidence. Une meilleure connaissance des facteurs de virulence du pneumocoque pourrait permettre de diminuer la mortalité.

Mots clés Pneumonies à pneumocoque · Méningites à pneumocoque · Association antibiotique · Corticothérapie adjuvante · Vaccination antipneumococcique

Abstract *Streptococcus pneumoniae* is a pathogen associated with a high prevalence and life-threatening illness in some patients. In the early 2000s, emergence of penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* reaching 50% of pneumococcal isolates, publication of national and international guidelines, development of new antimicrobial drugs and pneumococcal conjugate vaccine suggested new epidemiological and therapeutic perspectives. Today, *S. pneumoniae* is the most common bacterial cause of community-acquired pneumonia and meningitis even if invasive pneumococcal disease has declined in all age groups with the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Antibiotic resistance has decreased with a prevalence of penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* reaching 20% of pneumococcal isolates. The optimal antibiotic management of patients with pneumococcal meningitis includes a third-generation cephalosporin alone. Combination therapy associating a beta-lactamin with a macrolide could be proposed in patients with severe pneumococcal pneumonia. Adjunctive corticosteroids are recommended with antimicrobial therapy in patients with pneumococcal meningitis and can help to decrease treatment failure in patients with severe community-acquired pneumonia. Pneumococcal infections continue to cause significant mortality despite adequate and rapid delivery of antimicrobial therapy. Recently, cardiac complications related to pneumococcal toxicity have been described. A better understanding of the virulence factors of *S. pneumoniae* and their role in the pathogenesis of severe pneumococcal disease could allow to decrease mortality.

H. Georges (✉) · O. Leroy
Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier de Tourcoing, 155, rue du Président-Coty, BP 619, F-59208 Tourcoing cedex, France
e-mail : hgeorges@ch-tourcoing.fr

Keywords Pneumococcal pneumonia · Pneumococcal meningitis · Combination therapy · Adjuvant corticosteroids · Antipneumococcal conjugate vaccine

Introduction

Le pouvoir pathogène du pneumocoque est redouté par les médecins depuis bien longtemps. Sa prévalence, associée à une mortalité importante, en fait une bactérie à cibler systématiquement chez les patients présentant une pneumonie ou une méningite communautaires dans l'attente des résultats de prélèvements microbiologiques [1,2]. À la fin des années 1990, une des préoccupations majeures des cliniciens et des microbiologistes était l'importance du nombre de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) et les conséquences thérapeutiques que cela impliquait. La résistance à la pénicilline G était apparue depuis une trentaine d'années et voyait son incidence augmenter régulièrement [3]. D'autres familles antibiotiques étaient également concernées, comme les céphalosporines de troisième génération (C3G) et les macrolides. En 2001, selon le Centre national de référence du pneumocoque (CNRP), 52 % des souches étudiées étaient des PSDP [4]. Parmi celles-ci, 13,3 % étaient résistantes à la pénicilline G. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, on notait respectivement 30 et 17 % de souches intermédiaires et 2,7 et 0,4 % de souches résistantes. Les macrolides présentaient un taux de résistance de 50 %. De nombreuses études avaient alors pour objectif de déterminer le type de patients susceptibles de présenter une infection à PSDP afin d'optimiser l'antibiothérapie probabiliste.

Les recommandations nationales et internationales proposaient pour la prise en charge empirique des pneumonies communautaires l'utilisation d'une C3G pour les patients les plus graves ou un traitement par amoxicilline pour les moins sévèrement atteints [5,6]. Si l'association à un macrolide ou une fluoroquinolone était fortement recommandée pour les patients les plus graves, dans l'attente des résultats microbiologiques, l'intérêt éventuel d'une bithérapie anti-pneumococcique n'était pas discuté.

Pour la prise en charge des méningites, en raison de la crainte de ne pas obtenir des concentrations bactéricides dans le LCR, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) recommandait en 1996 d'associer la vancomycine à une C3G chez les patients présentant une méningite présumée à pneumocoque, s'il existait des signes de gravité ou des facteurs de risque de PSDP [7]. La vancomycine, bien que diffusant moyennement à travers la barrière hémato-méningée, était proposée en raison de l'absence de résistance du pneumocoque vis-à-vis de celle-ci. Les craintes de l'inefficacité du traitement faisaient recommander la réalisation systématique d'une ponction lombaire de contrôle à 48 heures en cas de PSDP isolé. Cette proposition thérapeutique sera également faite en 2004 par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) [8].

Ainsi à l'aube des années 2000, plusieurs questions se posaient pour les cliniciens et plus spécialement pour le médecin réanimateur :

- pourra-t-on diminuer la mortalité des infections graves à pneumocoque encore trop élevée ?
- Quelle sera l'évolution des résistances du pneumocoque vis-à-vis des antibiotiques ?
- Quel en sera l'impact éventuel sur le traitement et le pronostic des infections invasives à pneumocoque ?
- Que faut-il attendre des nouvelles fluoroquinolones dites antipneumococciques (FQAP) qui arrivent sur le marché ?
- La vaccination antipneumococcique tout juste mise à disposition aura-t-elle un impact sur la présentation clinique et l'épidémiologie des infections graves à pneumocoque ?
- Pourra-t-on mieux cibler les patients les plus sensibles à la pathogénicité du pneumocoque ?

L'objectif de cette revue est de voir si la littérature des dernières années a permis de répondre à ces questions. Afin de rester dans le domaine de la réanimation, notre sujet ne traitera que des infections invasives à pneumocoque à savoir les méningites et les pneumonies sévères.

Évolution des résistances-épidémiologie

Comme dans de nombreux pays, les PSDP voient leur incidence décroître en France depuis 2003, même si l'on constate une stabilisation ces dernières années. En 2014, les souches intermédiaires représentaient 20,4 % et les souches résistantes 0,3 % des isolats testés [9]. On note également une diminution des souches de sensibilité diminuée vis-à-vis de l'amoxicilline et du céfotaxime, avec respectivement des taux de 5,2 et 0,8 %. Les résistances, quant à elles, ont quasiment disparu puisque 1,6 % des souches envoyées au CNRP étaient résistantes à l'amoxicilline, et aucune n'était résistante au céfotaxime [9]. Contrairement à ce que l'on pouvait craindre, l'utilisation largement répandue des FQAP n'a pas entraîné d'augmentation de la résistance du pneumocoque vis-à-vis de celles-ci puisqu'elle est évaluée seulement à 0,1 % pour la lévofloxacine. La résistance à l'érythromycine a également diminué, évaluée à 22 %. Plusieurs explications sont avancées pour comprendre cette évolution. Tout d'abord, de nouvelles concentrations critiques et de nouveaux diamètres d'inhibition ont été définis par la Société française de microbiologie pour définir la résistance vis-à-vis de la pénicilline G (Tableau 1) [10]. En effet, au vu de nombreux travaux cliniques, il semblait bien que les concentrations critiques définies in vitro en 2000 étaient trop basses puisque très peu d'échecs cliniques étaient constatés avec les posologies utilisées. Il est probable que les seuils définis pourraient encore être augmentés

Tableau 1 Définition des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI pour les souches de pneumocoque

	S (mg/l)	I (mg/l)	R (mg/l)
2000			
Pénicilline	< 0,06	≥ 0,06 et ≤ 1	> 1
Amoxicilline	≤ 0,5	> 0,5	> 2
Céfotaxime	≤ 0,5	> 0,5	> 2
2016			
Pénicilline	≤ 0,06	> 0,06 et ≤ 2	> 2
Amoxicilline	≤ 0,5	> 0,5	> 2
Céfotaxime	≤ 0,5	> 0,5	> 2

S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant

pour les pneumocoques responsables de pneumonies si un traitement par voie parentérale, à la dose adéquate, est administré. On parle alors de pneumocoque sensible à la pénicilline G pour des CMI inférieures ou égales à 2 mg/l [10]. Par ailleurs, une politique nationale de maîtrise de la consommation des antibiotiques a été établie dès 2001, aboutissant notamment à une réduction de la consommation hivernale et par réaction en chaîne à une diminution globale des résistances.

Du point de vue épidémiologique, *Streptococcus pneumoniae* est toujours la première cause de pneumonies communautaires, de bactériémies et de sepsis [11]. C'est également toujours le premier pathogène responsable de méningites bactériennes communautaires [9].

Il semble toutefois que l'incidence des infections invasives à pneumocoque ait diminué en France depuis 2010, tout âge confondu, et ce quel que soit le statut vaccinal, diminuant entre 2008 et 2014 de 11,2 à 6,6 cas/100 000 [9].

Antibiothérapie

Recommandations des sociétés savantes

Le pneumocoque étant toujours la principale bactérie responsable de méningites et de pneumonies communautaires, il convient de toujours en tenir compte dans ces situations.

En 2008, une nouvelle conférence de la SPILF simplifie le traitement d'une méningite présumée à pneumocoque [12]. Comme il n'y a plus de résistance aux C3G, seule une C3G est proposée avec la possibilité de l'administrer en perfusion continue en raison de l'activité bactéricide temps dépendant de la molécule (Tableau 2). La ponction lombaire de contrôle n'est plus nécessaire si l'évolution clinique est favorable. L'IDSA n'a pas publié de nouvelles recommandations depuis 2004 [8].

Concernant les pneumonies, on constate finalement assez peu d'évolution dans les recommandations (Tableau 3). Plus précisément, malgré la diminution de fréquence des souches PSDP, le spectre de l'antibiothérapie probabiliste n'a pas été réduit. Pour les patients nécessitant une admission en réanimation, la SPILF proposait toujours lors de ses dernières recommandations une association C3G plus macrolides ou FQAP [13]. On note les mêmes conclusions lorsque l'on compare les recommandations de l'IDSA, même si leurs propositions ont maintenant près d'une dizaine d'années [14]. Lorsque le diagnostic de pneumonie à pneumocoque est clairement établi, le traitement à instaurer ou à adapter n'a pas évolué, et ce quel que soit le niveau de gravité (Tableau 3).

Bithérapie antipneumococcique

Alors que l'instauration d'une monothérapie par bêta-lactamine était le traitement standard d'une pneumonie à

Tableau 2 Propositions thérapeutiques pour la prise en charge empirique des méningites présumées à pneumocoque chez l'adulte

	Absence de suspicion de PSDP ou de facteurs de gravité ^a	Si suspicion de PSDP ou facteurs de gravité ^a
SFILF (année 1996)	Amoxicilline 200 mg/kg par jour ou céfotaxime 200 à 300 mg/kg par jour	Céfotaxime 200 à 300 mg/kg en quatre administrations + vancomycine 40 à 60 mg/kg par jour en continu et DC de 15 mg/kg
SFILF (année 2009)	Céfotaxime 300 mg/kg en continu ou 4 administrations avec DC de 50 mg/kg	Céfotaxime 300 mg/kg en continu ou 4 administrations avec DC de 50 mg/kg
IDSA (année 2004)	Céfotaxime 8 à 12 g/24 h + vancomycine 30 à 45 mg/kg en 2 ou 3 administrations	Céfotaxime 8 à 12 g/24 h + vancomycine 30 à 45 mg/kg en 2 ou 3 administrations

PSDP : pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline ; DC : dose de charge

Tableau 3 Propositions thérapeutiques pour la prise en charge des pneumonies communautaires en fonction du niveau de sévérité par la SPILF et l'IDSA. Traitement empirique et traitement ciblé sur le pneumocoque

	Pneumonie non grave nécessitant une hospitalisation	Pneumonie nécessitant une admission en réanimation	Pneumocoque identifié
SPILF (année 2000)	Amoxicilline/acide clav (3 g/24 h)	Amoxicilline/acide clav ou céfotaxime ^a (100 à 150 mg/kg pour l'amoxicilline) + macrolide ou quinolone	Amoxicilline (3 g/24 h)
SPILF (année 2010)	Amoxicilline/acide clav (3 g/24 h) ou céfotaxime ^a (3 g/24 h) ou lévofloxacine (500 mg × 1 à 2/24 h)	Céfotaxime ^a (1 à 2 g × 3/24 h) + macrolide ou lévofloxacine (500 mg × 2/24 h)	Amoxicilline (3 g/24 h)
IDSA (année 2000) ^b	Céfotaxime ^a + macrolide amoxicilline/acide clav + macrolide	Céfotaxime ^a + macrolides ou FQAP	Amoxicilline
IDSA (année 2007)^b	Amoxicilline ou céfotaxime ^a + macrolide ou FQAP	Céfotaxime ^a ou amoxicilline/acide clav + azithromicine ou FQAP	Amoxicilline si CMI < 2 µg/ml C3G ou FQAP si CMI ≥ 2 µg/ml

Acide clav : acide clavulanique ; FQAP : fluoroquinolone antipneumococcique

^a La ceftriaxone peut être proposée en alternative

^b Pas de recommandation de posologie pour ces guidelines

pneumocoque, plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt d'une bithérapie antipneumococcique effective [15,16]. Waterer et al. montraient que la mortalité diminuait de 18 à 7 % chez des patients présentant une pneumonie à pneumocoque avec bactériémie en administrant une bithérapie effective [15]. Baddour et al. notaient une réduction de mortalité de 55 à 23 % parmi les patients les plus sévèrement atteints [16]. Dans ces deux études, les bithérapies concernées associaient une combinaison bêta-lactamine-macrolide, mais l'association bêta-lactamine-FQAP semble également montrer un intérêt [17]. Dans ces deux régimes thérapeutiques, les deux antibiotiques avaient donc une activité efficace *in vitro* sur le pneumocoque. Les hypothèses avancées pour expliquer cette diminution de mortalité seraient liées aux propriétés anti-inflammatoires ou immunomodulatrices propres aux macrolides, d'une part, et à une véritable action synergique en rapport avec le mécanisme d'action de chacune des molécules, d'autre part [18,19]. Même si elles sont moins connues, les fluoroquinolones ont également des propriétés immunomodulatrices en augmentant la production d'IL-2 et en réduisant la production d'IL-1 et de TNF [20]. Les experts ayant rédigé les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign de 2012 préconisaient un macrolide en association avec une bêta-lactamine dans les pneumonies à pneumocoque avec bactériémie (grade 2B) [21]. Ces résultats sont toutefois pondérés par d'autres travaux, aux conclusions différentes, notamment chez les patients présentant une pneumonie peu sévère [22]. Il est fort peu probable qu'une étude randomi-

sée bithérapie versus monothérapie voit le jour afin de clore ce débat. La question d'instaurer ou non une bithérapie antipneumococcique ne se pose finalement pas en pratique quotidienne pour les patients présentant une pneumonie sévère. En effet, la bithérapie est recommandée dans le traitement empirique des pneumonies communautaires graves, dans l'attente des prélèvements bactériologiques, afin de couvrir, en plus du pneumocoque, la légionelle. Les questions qui peuvent se poser concernent la supériorité du macrolide par rapport à la FQAP. Si à l'heure actuelle l'utilisation d'un macrolide est préférée, aucune étude randomisée n'a fait la preuve d'une efficacité supérieure. De même, aucune réponse n'existe à la question de la durée de l'association. Les recommandations françaises conseillent de suspendre le macrolide ou la FQAP une fois l'antigénurie légionelle de contrôle négative. Celle-ci étant réalisée à la 48^e heure, cela laisse une association d'une durée de deux jours [13]. Avec les données actuelles et les effets secondaires éventuels d'une antibiothérapie, il ne semble cependant pas souhaitable de prolonger la bithérapie au-delà de cette période.

Corticothérapie

La mortalité importante des infections invasives à pneumocoque malgré une antibiothérapie bien conduite laisse la porte ouverte aux traitements adjuvants, avec pour but de

réguler une réponse inflammatoire excessive et une réponse immunitaire inadéquate.

L'efficacité d'une corticothérapie adjuvante a été démontrée dans la prise en charge des méningites à pneumocoque [23]. Celle-ci permet de réduire la réaction inflammatoire intracérébrale pourvoyeuse d'une augmentation de la mortalité et de complications génératrices de séquelles neurologiques. Cette réaction inflammatoire étant imputable en partie à la lyse bactérienne provoquée par les antibiotiques, il est recommandé d'administrer la corticothérapie immédiatement avant ou de façon concomitante à l'antibiothérapie. Le schéma retenu repose sur l'administration de dexaméthasone en i.v. à la posologie de 10 mg toutes les six heures pendant quatre jours [14].

Le bénéfice d'une corticothérapie adjuvante chez les patients présentant une pneumonie est plus incertain. Deux méta-analyses ont démontré que la mortalité serait diminuée dans les pneumonies les plus sévères [24,25]. Récemment, deux études sont venues s'ajouter au débat. L'étude de Blum et al. est une étude randomisée réalisée en double insu chez des patients présentant une pneumonie aiguë communautaire nécessitant une hospitalisation [26]. L'inclusion concernait 785 patients qui recevaient 50 mg de prednisone pendant sept jours ou un placebo. Les pneumonies de classes IV, V de la classification de Fine représentaient 50 % des pneumonies [27]. L'obtention de la stabilité clinique selon des critères prédéfinis était diminuée de 1,5 jour dans le groupe corticoïdes. La durée de séjour était diminuée d'un jour dans ce même groupe. Toutefois, un pathogène était identifié dans seulement 25 % des cas... avec pour la moitié d'entre eux un pneumocoque. Dans l'étude de Torres et al. étaient inclus des patients présentant une pneumonie sévère (classe V selon la classification de Fine) avec une réponse inflammatoire importante évaluée sur une CRP supérieure à 150 mg/l [28]. Une identification microbiologique n'était faite que pour 49 des 120 patients de l'étude, et le pneumocoque regroupait 28 cas. L'hypothèse des auteurs était que la corticothérapie serait bénéfique chez les patients présentant une réponse inflammatoire plus importante. Après randomisation, les patients recevant une corticothérapie à la dose de 0,5 mg/kg toutes les 12 heures pendant cinq jours présentaient moins d'échecs thérapeutiques (13 vs 31 %). La mortalité était identique. Au vu des résultats, les auteurs supposaient que les corticoïdes diminueraient la réponse inflammatoire et ses conséquences délétères en bloquant la réaction de Jarisch-Herxheimer, directement liée à l'administration des antibiotiques, chez des patients présentant une charge bactérienne élevée.

Au final, il est bien difficile d'avoir une attitude bien définie sur l'usage des corticoïdes en traitement adjuvant des pneumonies communautaires. La plupart des essais ont été réalisés chez des patients de sévérité variable, avec des différences dans le type de corticoïdes utilisé ainsi que dans le

dosage et dans la durée d'administration. Si leur recommandation n'est pas encore établie, il semble toutefois que les corticoïdes n'aggravent pas le pronostic des patients présentant une PAC sévère à la condition d'éliminer une co-infection grippale associée.

Diagnostic microbiologique

Pour la prise en charge des méningites bactériennes, la SPILF recommande, en dehors des hémocultures et des classiques examens bactériologiques sur le LCR (examen direct et cultures), de réaliser sur ce LCR un test immunochromatographique à la recherche d'antigènes solubles ou une PCR pneumocoque lorsque le contexte clinique est fortement évocateur et que l'examen direct est négatif [12]. Les hémocultures sont en général positives dans 50 % des cas, la culture du LCR ayant une sensibilité de 85 % [29]. Dans le LCR, la recherche d'antigènes solubles a une sensibilité de 95 % et une spécificité voisine de 100 % [30]. Désormais, il existe des tests d'amplification génique avec plusieurs gènes cibles. Ce test recommandé par la SPILF en cas d'examen direct négatif et d'antibiothérapie préalable a une sensibilité comprise entre 92 et 100 % et une spécificité voisine de 100 % [31].

Dans la prise en charge des pneumonies, deux cas de figure ont été définis par la SPILF lors des recommandations de 2006 [13]. Pour les patients hospitalisés en dehors d'un service de réanimation, les hémocultures et l'ECBC peuvent être recommandées, alors que la recherche d'antigènes capsulaires dans les urines ne l'est pas d'emblée. Pour les patients admis en réanimation, les hémocultures, l'aspiration endotrachéale et la recherche d'antigènes solubles dans les urines sont recommandées. En pratique, il faut bien admettre que la mise en évidence du pneumocoque a essentiellement un intérêt épidémiologique, puisqu'il est systématiquement couvert par l'antibiothérapie empirique. Cependant, son intérêt peut résider dans la possibilité de désescalade antibiotique. Dans une étude incluant un peu plus d'un millier de patients présentant une pneumonie à pneumocoque, la réduction du spectre antibiotique, effectué chez 166 patients, pour une molécule de type pénicilline, amoxicilline ou amoxicilline/acide clavulanique n'entraînait pas de surmortalité [32]. Les résultats étaient identiques pour les patients avec bactériémies, cliniquement instables ou présentant une pneumonie de classes IV-V de Fine.

Les hémocultures sont positives dans 10 à 30 % des cas en fonction de la sévérité de la pneumonie. La responsabilité du pneumocoque isolé dans les sécrétions respiratoires reste toujours sujette à caution, en raison du portage nasopharyngé et de la difficulté d'obtenir un prélèvement de bonne qualité. L'aspiration endotrachéale semble être un prélèvement fiable chez le patient intubé et ventilé. La recherche

des antigènes capsulaires dans les urines est désormais bien établie en pratique courante et possède un réel intérêt, notamment chez le patient ayant reçu une antibiothérapie préalable. L'antigénurie pneumococcique, dont le résultat est rendu en 15 minutes, a une sensibilité de l'ordre de 50 à 80 % et une spécificité supérieure à 90 % [13]. Aucun lien n'est établi entre sévérité de la pneumonie et positivité de l'antigénurie, même si certains auteurs rapportent une meilleure sensibilité chez les patients ayant une pneumonie sévère [33]. La PCR pneumocoque plasmatique a une sensibilité inférieure à l'antigénurie. La réalisation de la PCR dans les sécrétions respiratoires présente une meilleure sensibilité, mais une spécificité qui demeure faible, en raison de sa positivité en présence d'autres streptocoques. La PCR quantitative réalisée en temps réel augmenterait encore la sensibilité de cette technique [34]. La mesure quantitative permet également d'évaluer la charge bactérienne et pourrait avoir un intérêt dans un but pronostique [35].

Évolution de la mortalité

La mortalité des infections invasives à pneumocoque est connue pour être particulièrement élevée. À la fin des années 2000, elle variait de 5 à 35 % selon les séries et les populations étudiées [36]. La mortalité des patients hospitalisés pour sepsis sévère a diminué ces dernières années [37]. On peut ainsi légitimement penser que l'amélioration globale de la prise en charge des patients septiques se rapporte également aux patients présentant une infection invasive à pneumocoque.

La mortalité des méningites à pneumocoque a, semble-t-il, diminué. Si l'on compare deux études réalisées par les mêmes auteurs, elle aurait baissé de 30 à 18 % entre les périodes 1998–2002 et 2006–2014 [38]. Dans une publication récente, Buchholz et al. rapportent également une nette diminution de la mortalité chez des patients présentant une méningite à pneumocoque [39]. Leur étude inclut des patients sur deux périodes 1984–2002 et 2003–2015. La mortalité a diminué de 24 à 5,5 %, avec une population plus âgée pour les cas les plus récents. Cette étude réalisée en Allemagne n'a pas vu de modification dans l'administration de l'antibiothérapie sur cette longue période. La diminution de la mortalité serait liée à l'utilisation de la dexaméthasone généralisée à partir de 2002. Si la mortalité diminue, les auteurs de ces études rapportent également une nette diminution des complications intracérébrales. Si la corticothérapie adjuvante a forcément eu un impact positif sur ces complications, l'amélioration des méthodes thérapeutiques de neuroprotection désormais bien définies, qu'elles soient préventives ou curatives, a également permis d'améliorer le pronostic.

L'analyse de l'évolution de la mortalité des pneumonies à pneumocoque est plus difficile, car bien souvent les populations étudiées ne sont pas les mêmes. Les patients sont plus âgés, les comorbidités plus nombreuses, les critères d'admission en réanimation ne sont plus les mêmes. Dans une étude incluant près d'un millier de patients, sur une période allant de 1996 à 2013, Amaro et al. rapportaient une mortalité de 9 % à un mois pour les patients hospitalisés après 2007 et une mortalité de 18 % avant cette période [40]. Toutefois, il s'agissait d'un travail ayant inclus des patients peu sévères, puisque seuls 10 % d'entre eux étaient intubés et ventilés. À l'opposé, dans l'étude de Mongardon et al., rapportant exclusivement des patients admis en réanimation avec 84 % de ventilés, la mortalité était encore de 28 % [41]. Une étude semble cependant répondre un peu mieux à la question posée. Gattarello et al. rapportent une diminution de la mortalité chez les patients présentant une pneumonie à pneumocoque nécessitant une hospitalisation en réanimation [42]. Pour en arriver à cette conclusion, les auteurs ont comparé les périodes 2000–2002 et 2008–2013, en réalisant une étude cas-témoins avec comme critères d'appariement l'âge supérieur à 65 ans, une BPCO, l'existence d'une immunodépression, d'un état de choc associé et l'instauration d'une ventilation mécanique. Les populations étaient identiques en termes de comorbidités. Il existait une diminution de la mortalité de 32,5 à 17 %, avec notamment une diminution encore plus importante chez les patients en état de choc et ventilés. L'administration plus rapide des antibiotiques, associée à une prise en charge globale du sepsis s'appuyant sur des recommandations récentes, expliquait ces résultats [21].

Si la mortalité globale a peut-être diminué, il semble que la mortalité précoce survenant dans les cinq jours suivant le début de l'épisode infectieux soit constante. Ricketson et al. rapportent 60 % de décès précoces, survenant dans les cinq jours suivant le début de la maladie, dans leur cohorte de 1 065 épisodes de pneumonies à pneumocoque [43]. Ces décès « rapides » survenant malgré une antibiothérapie adaptée sont liés à la sévérité de la présentation initiale et laissent penser que les facteurs de virulence de la bactérie ainsi qu'une susceptibilité génétique à développer une infection invasive ont une place prépondérante dans le pronostic. En effet, si les facteurs pronostiques, tels que l'âge, les comorbidités, sont toujours constatés, il est désormais établi qu'une réponse inflammatoire inadaptée entre le pathogène et l'organisme agressé ainsi qu'une immunité innée déficiente favorisent une évolution défavorable des infections invasives à pneumocoque [44].

En ce qui concerne le sérotype du pneumocoque responsable de l'infection, quelques études, dont celle de Burgos et al., démontrent que les sérotypes 3, 19A et 19F seraient liés à la survenue de détresses respiratoires [45]. Toutefois, dans la plus grande étude ayant évalué les sérotypes comme

facteur pronostique, les auteurs rapportent que ceux-ci ne sont pas un facteur de risque en tant que tel, mais que certains d'entre eux sont plus fréquemment retrouvés chez les patients âgés ou présentant des comorbidités sévères, avec de ce fait un taux de mortalité plus élevé [46]. Si l'intérêt de réaliser le sérotype est donc discutable dans un but pronostique, celui-ci n'est de toute façon pas réalisé en pratique courante.

Récemment, un lien direct entre pneumonie à pneumocoque et survenue de complications cardiaques a été établi [47]. Près d'un tiers des patients présentant une pneumonie à pneumocoque va présenter des complications telles que la survenue d'une insuffisance cardiaque ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, la survenue d'une arythmie ou d'un infarctus du myocarde. La gravité de ces complications est directement corrélée à la sévérité de la pneumonie, et l'impact de ces complications sur la mortalité a été démontré [48]. Si la plupart de ces complications se dévoilent au cours de l'hospitalisation, celles-ci peuvent encore se manifester au cours de l'année qui suit la survenue de la pneumonie [49]. Plusieurs mécanismes ont été mis en évidence pour expliquer la cardiotoxicité du pneumocoque. La phosphocholine, incluse dans la paroi bactérienne, possède une activité mimant l'activité du facteur antiplaquettaire (FAP). Le couplage phosphocholine, avec les récepteurs du PAF active le NF-kappa B, induit la production de superoxydes, de métabolites de l'acide arachidonique, de cytokines, de facteurs pro-inflammatoires altérant directement ou indirectement la fonction cardiaque [50]. Ces lésions surviennent dans la phase précoce de l'agression pulmonaire durant l'hospitalisation et sont réversibles grâce à l'activation des *toll like receptors*. La pneumolysine, protéine cytolitique se fixant sur le cholestérol, libérée après la lyse du pneumocoque a également un rôle direct dans la destruction des cardiomyocytes [51]. Il a ainsi été mis en évidence sur modèle murin que des taux élevés de troponine circulante d'origine cardiaque étaient corrélés à des concentrations élevées de pneumolysine, elles-mêmes dépendantes de la charge bactérienne pneumococcique [52]. Ces lésions cardiaques ont pour origine la perturbation par la pneumolysine de la relation Ca-ATP régulatrice de la contractilité cardiaque. De plus, la pneumolysine favorise in vivo l'agrégation plaquettaire, contribuant ainsi également à la formation de microthromboses et de lésions microvasculaires [53]. D'autres études ont rapporté une translocation directe du pneumocoque dans les cellules du myocarde entraînant des microlésions biventriculaires [54]. Ces microlésions, responsables de lésions électriques déterminées par ECG, vont entraîner des dépôts de collagène lors de la phase cicatricielle. Ces dépôts de collagène ont un impact négatif sur la contractilité cardiaque postsepsis et pourraient expliquer le risque de décès pendant la phase de convalescence.

Ces mécanismes laissent la porte ouverte à la recherche et au développement de nouvelles thérapeutiques :

- les statines diminuent la production du couplage phosphocholine-récepteur du PAF et augmentent la résistance à la formation des microlésions cardiaques induites par la pneumolysine [55]. Toutefois, si les propriétés anti-inflammatoires des statines peuvent être avancées sur le plan pharmacologique, leur intérêt clinique chez des patients hospitalisés pour pneumonies communautaires reste à démontrer [56] ;
- d'autres thérapeutiques sont en projet ou en cours d'expérimentation comme le développement d'une protéine recombinée composée d'une pneumolysine, la mise au point d'un vaccin incluant une protéine capable de bloquer la relation pneumocoque-cœur ou d'une molécule neutralisant la pneumolysine ou inhibant l'interaction bactérie-récepteur du PAF [51].

Vaccination antipneumococcique

La vaccination est très certainement un moyen thérapeutique efficace pour diminuer la morbidité et la mortalité des infections à pneumocoque. Il existe un peu plus de 90 sérotypes de pneumocoques. Différents vaccins antipneumococciques sont disponibles depuis le début des années 2000. Ces vaccins incluent la plupart des sérotypes responsables d'infections invasives à pneumocoque. En France, deux vaccins sont disponibles : le vaccin pneumococcique polysidique conjugué (Prevenar 13[®]) qui protège contre 13 sérotypes et le vaccin pneumococcique polysidique non conjugué, protégeant contre 23 sérotypes (Pneumo 23[®]). Ce dernier possède une immunogénicité variable en fonction des sérotypes et une immunité conférée plus transitoire [57]. Depuis son existence, plus de 15 millions de doses de Prevenar 13[®] ont été données en France. La vaccination antipneumococcique principalement recommandée chez les nourrissons au début de sa commercialisation a permis de diminuer le nombre de méningites et d'hospitalisation pour pneumonies à pneumocoque dans cette population [57,58]. Les programmes de vaccination ont eu des effets indirects avec une réduction des infections invasives à pneumocoque à sérotypes vaccinaux chez les adultes non vaccinés [59]. Des recommandations nationales existent pour l'utilisation de ce vaccin chez l'enfant, l'adulte et l'immunodéprimé [60]. Rancçon des programmes de vaccination, l'émergence de souches non vaccinales, comme la souche 19A, est décrite [61]. Au Canada, cette souche a été associée à une résistance accrue aux antibiotiques et à la nécessité d'une durée de traitement allongée [62]. Toutefois, une étude récente incluant plusieurs dizaines de milliers de patients âgés de plus de 65 ans a confirmé

l'utilité de la vaccination dans cette tranche d'âge avec une réduction des pneumonies à pneumocoque et des infections invasives à pneumocoque [63].

Durée de l'antibiothérapie

En ce qui concerne les méningites à pneumocoque, la dernière conférence de consensus a établi une durée de traitement de 10 à 14 jours. Un traitement de dix jours est possible en cas d'évolution rapidement favorable (dans les 48 heures) en présence d'un pneumocoque sensible à la C3G utilisée [12].

La durée optimale du traitement antibiotique d'une pneumonie communautaire est inconnue. Cela vaut pour les pneumonies à pneumocoque. Témoins de cette incertitude, les dernières recommandations de la SPILF portaient sur une durée de traitement de 7 à 14 jours, avec une moyenne de dix jours pour la prise en charge des pneumonies communautaires « tout-venant » [13]. Cette proposition semble imprécise et laisse la porte ouverte à des durées de traitement potentiellement inadéquates. Afin de mieux définir la durée optimale, on pourrait présumer que celle-ci dépende de l'intensité de la réponse inflammatoire. Ainsi, la procalcitonine (PCT) a été utilisée pour réduire la durée de l'antibiothérapie des pneumonies communautaires bactériennes. Une des toutes premières études à avoir évalué l'impact de la PCT sur la durée de l'antibiothérapie est celle de Christ-Crain et al. [64]. Dans cette étude, incluant 302 patients présentant une pneumonie peu à moyennement sévère pour laquelle une étiologie pneumococcique était mise en évidence dans 14 % des cas, l'antibiothérapie était arrêtée lorsque la PCT était inférieure à 0,25 µg/l. Cette procédure a permis de réduire la durée de l'antibiothérapie de 12 à 5 jours. D'autres auteurs confirmaient ces premiers résultats avec une diminution de la durée de l'antibiothérapie de deux jours en moyenne, mais s'adressaient à une population peu sévèrement atteinte [65]. Schuetz et al. rapportaient que la durée de l'antibiothérapie des patients avec une pneumonie associée à une bactériémie pouvait être diminuée de dix à sept jours lorsque la durée était guidée par la PCT, cette étude incluant 59 pneumonies à pneumocoque [66]. Tout récemment, De Jong et al. confirmaient également une réduction de deux jours d'antibiothérapie parmi une vaste population de patients admis en réanimation, et pour lesquels une pneumonie communautaire était le principal motif d'admission [67].

Si certaines sociétés savantes ont ainsi proposé de réduire à cinq jours la durée de traitement des pneumonies peu sévères, la plupart des recommandations internationales proposent un traitement de sept jours pour les pneumonies moyennement sévères pouvant aller jusqu'à dix jours pour les pneumonies les plus graves [14,68,69].

Conclusion

Si l'incidence de ces infections invasives à pneumocoque semble avoir diminué, la prise en charge de ces pathologies demeure toujours une préoccupation majeure pour le médecin réanimateur. Le pneumocoque est toujours le premier pathogène responsable d'infections bactériennes communautaires, et sa mortalité reste élevée chez les patients les plus sévèrement atteints malgré des recommandations antibiotiques bien établies et bien conduites. Une diminution de la mortalité ne semble désormais envisageable que par une meilleure connaissance des facteurs de virulence du pneumocoque et du terrain immunitaire sous-jacent défaillant.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN, (1996) Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 275: 134–141
2. Hussein AS, Shafran SD, (2000) Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 79: 360–368
3. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF, (1996) The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis* 174: 986–993
4. Centre national de référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2002–épidémiologie 2001. <http://cnr-pneumo.com>
5. 2000) Révision de la IV^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). *Med Mal Infect* 30: 566–580
6. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson R, Yu VL; American Thoracic Society, (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1730–1754
7. 1996) Les méningites purulentes communautaires. 9^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. *Med Mal Infect* 26: 1–8
8. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ, (2004) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 39: 1267–1284
9. Cnr-pneumo.com/rapport d'activité 2015–épidémiologie 2014. Accédé le 09/11/2016
10. http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASF-M_EUCAST_V1_2016.pdf. Accédé le 04/01/2017
11. World Health Organisation, (2012) *Wkly Epidemiol Rec* 87: 129–144
12. 2009) XVII^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). *Med Mal Infect* 39: 175–186

13. 2006) XV^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. *Med Mal Infect* 36: 235–244
14. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society, (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44: S27–S72
15. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG, (2001) Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 161: 1837–1842
16. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist A, Rello J, Morris AJ, Luna CM, Snyderman DR, Ko WC, Chedid MB, Hui DS; Andremont A, Chiou CC; International Pneumococcal Study Group, (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 440–444
17. Olive D, Georges H, Devos P, Boussekey N, Chiche A, Meybeck A, Alfandari S, Leroy O, (2011) Severe pneumococcal pneumonia: impact of new quinolones on prognosis. *BMC Infect Dis* 11: 66
18. Meijvis SC, van de Garde EM, Rijkers GT, Bos WJ, (2012) Treatment with anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia. *J Intern* 272: 25–35
19. Tsai HY, Liao CH, Liu CY, Huang YT, Hsueh PR, (2015) In vitro synergy of penicillin, ceftriaxone and levofloxacin against serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 46: 722–725
20. Dalhoff A, Shalit I, (2003) Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 3: 359–371
21. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup, (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39: 165–228
22. Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F, Huertas MC, Borderías L, Cabello FJ, Tábara J, Hernández-Flix S, Martínez-Sanchis A, Torres A; Pneumococcal Pneumonia in Spain Study Group, (2006) Impact of initial antibiotic choice on mortality from pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 27: 1010–1019
23. De Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators, (2002) Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347: 1549–1556
24. Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q, (2012) Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *PLoS One* 7:e47926
25. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, Alexander PE, Fei Y, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH, (2015) Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 163: 519–528
26. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, Wenzler B, Bingisser R, Elsaesser H, Drozdov D, Arici B, Urwyler SA, Refardt J, Tarr P, Wirz S, Thomann R, Baumgartner C, Duplain H, Burki D, Zimmerli W, Rodondi N, Mueller B, Christ-Crain M, (2015) Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 385: 1511–1518
27. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave JR, Kapoor WN, (1993) Validation of a pneumonia prognostic index using the Medis-Groups Comparative Hospital Database. *Am J Med* 94: 153–159
28. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, Gabarrús A, Sellarés J, Restrepo MI, Anzueto A, Niederman MS, Agustí C, (2015) Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 313: 677–686
29. Werno AM, Murdoch DR, (2008) Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin Infect Dis* 46: 926–932
30. Moisi JC, Saha SK, Falade AG, Njanpop-Lafourcade BM, Oundo J, Zaidi AK, Afroj S, Bakare RA, Buss JK, Lasi R, Mueller J, Odekanmi AA, Sangaré L, Scott JA, Knoll MD, Levine OS, Gessner BD, (2009) Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of *Streptococcus pneumoniae* antigen: a multisite study. *Clin Infect Dis* 48: S49–S56
31. Parent du Châtelet I, Traore Y, Gessner BD, Antignac A, Naccro B, Njanpop-Lafourcade BM, Ouedraogo MS, Tiendrebeogo SR, Varon E, Taha MK, (2005) Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clin Infect Dis* 40: 17–25
32. Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Niubó J, Dorca J, Carratalà J, (2016) Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother pii: dkw441* [Epub ahead of print]
33. Tateda K, Kusano E, Matsumoto T, Kimura K, Uchida K, Nakata K, Yamaguchi K, (2006) Semi-quantitative analysis of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen: kinetics of antigen titers and severity of diseases. *Scand J Infect Dis* 38: 166–171
34. Cvitkovic Spik V, Beovic B, Pokorn M, Drole Torkar A, Vidmar D, Papst L, Seme K, Kogoj R, Müller Premru M, (2013) Improvement of pneumococcal pneumonia diagnostics by the use of rt-PCR on plasma and respiratory samples. *Scand J Infect Dis* 45: 731–737
35. Rello J, Lisboa T, Lujan M, Gallego M, Kee C, Kay I, Lopez D, Waterer GW; DNA-Neumococo Study Group, (2009) Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest* 136: 832–840
36. Feikin DR, Schuchat A, Koleczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Farley MM, Vugia DJ, Lexau C, Stefonek KR, Patterson JE, Jorgensen JH, (2000) Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–1997. *Am J Public Health* 90: 223–229
37. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG, (2013) Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 41: 1167–1174
38. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, van der Ende A, van de Beek D, (2016) Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006–2014: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 16: 339–347
39. Buchholz G, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S, Klein M, (2016) Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Crit Care* 20: 312
40. Amaro R, Liapikou A, Cilloniz C, Gabarrús A, Marco F, Sellarés J, Polverino E, Garau J, Ferrer M, Musher DM, Torres A, (2016) Predictive and prognostic factors in patients with blood-culture-positive community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 48: 797–807
41. Mongardon N, Max A, Bouglé A, Pène F, Lemiale V, Charpentier J, Cariou A, Chiche JD, Bedos JP, Mira JP, (2012) Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study. *Crit Care* 16: R155
42. Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J, Vallés J, Vidaur L, Zaragoza R, Torres A, Rello J; Community-acquired Pneumonia in la Unidad de Cuidados Intensivos II Study Investigators, (2014) Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal

- pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000–2013). *Chest* 146: 22–31
43. Ricketson LJ, Nettel-Aguirre A, Vanderkooi OG, Laupland KB, Kellner JD, (2013) Factors influencing early and late mortality in adults with invasive pneumococcal disease in Calgary, Canada: a prospective surveillance study. *PLoS One* 8: e71924
 44. Vernater J, Pirofski L, (2013) Current concepts in host-microbe interaction leading to pneumococcal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 26: 277–283
 45. Burgos J, Luján M, Larrosa MN, Fontanals D, Bermudo G, Planes AM, Puig M, Rello J, Falcó V, Pahissa A, (2014) Risk factors for respiratory failure in pneumococcal pneumonia: the importance of pneumococcal serotypes. *Eur Respir J* 43: 545–553
 46. Naucier P, Darenberg J, Morfeldt E, Ortvist A, Henriques Normark B, (2013) Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax* 68: 571–579
 47. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ, (2012) Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 125: 773–781
 48. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S, (2015) Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 313: 264–274
 49. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, Kronmal R, Dwivedi G, Newman AB, Elkind MS, Lyles MF, Chirinos JA, (2015) Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. *Am Heart J* 170: 306–312
 50. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P, (2012) Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 122: 23–35
 51. Brown AO, Mann B, Gao G, Hankins JS, Humann J, Giardina J, Faverio P, Restrepo MI, Halade GV, Mortensen EM, Lindsey ML, Hanes M, Happel KI, Nelson S, Bagby GJ, Lorent JA, Cardinal P, Granados R, Esteban A, LeSaux CJ, Tuomanen EI, Orihuela CJ, (2014) *Streptococcus pneumoniae* translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. *PLoS Pathog* 10: e1004383
 52. Alhamdi Y, Neill DR, Abrams ST, Malak HA, Yahya R, Barrett-Jolley R, Wang G, Kadioglu A, Toh CH, (2015) Circulating pneumolysin is a potent inducer of cardiac injury during pneumococcal infection. *PLoS Pathog* 11: e1004836
 53. Nel JG, Durandt C, Mitchell TJ, Feldman C, Anderson R, Tintinger GR, (2016) Pneumolysin mediates platelet activation in vitro. *Lung* 194: 589–593
 54. Brown AO, Millett ER, Quint JK, Orihuela CJ, (2015) Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease. *Am J Respir Crit Care Med* 191: 739–745
 55. Rosch JW, Boyd AR, Hinojosa E, Pestina T, Hu Y, Persons DA, Orihuela CJ, Tuomanen EI, (2010) Statins protect against fulminant pneumococcal infection and cytolysin toxicity in a mouse model of sickle cell disease. *J Clin Invest* 120: 627–635
 56. Havers F, Bramley AM, Finelli L, Reed C, Self WH, Trabue C, Fakhran S, Balk R, Courtney DM, Girard TD, Anderson EJ, Grijalva CG, Edwards KM, Wunderink RG, Jain S, (2016) Statin use and hospital length of stay among adults hospitalized with community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 62: 1471–1478
 57. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG, (2008) Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis* 46: 1664–1672
 58. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR, (2007) Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 369: 1179–1186
 59. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG, (2013) U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 369: 155–163
 60. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf, p 22
 61. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, Jackson D, Thomas A, Beall B, Lynfield R, Reingold A, Farley MM, Whitney CG, (2007) Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis* 196: 1346–1354
 62. Ricketson LJ, Vanderkooi OG, Wood ML, Leal J, Kellner JD, (2014) Clinical features and outcomes of serotype 19A invasive pneumococcal disease in Calgary, Alberta. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 25: e71–e75
 63. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoelle-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emimi EA, Gruber WC, Grobbee DE, (2015) Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 372: 1114–1125
 64. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B, (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 84–93
 65. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, Storgaard M, Sodemann M, (2009) Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission — a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 15: 481–487
 66. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, Neidert S, Fricker T, Blum C, Schild U, Regez K, Schoenenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group, (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 302: 1059–1066
 67. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EM, de Smet AM, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW, (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16: 819–827
 68. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, Schouten JA, Degener JE, Janknegt R, Verheij TJ, Sachs AP, Prins JM; Dutch Working Party on Antibiotic Policy; Dutch Association of Chest Physicians, (2012) SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med* 70: 90–101
 69. BTS guidelines 2015 <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-qualitystandards/community-acquired-pneumonia-in-adults-guideline/annotated-bts-guideline-for-the-management-of-cap-in-adults-2014/>