

Maladies invasives à pneumocoques à l'ère du Prévenar®

Gradoux E^{a)}, Kyprianidou S^{a)}, Asner S^{b)}, Crisinel PA^{b)}, Perez MH^{c)}, Lausanne

Abréviations

MIP	Maladies invasives à pneumocoques
PCV13	23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine
PCV	Pneumococcal Conjugate Vaccine
SHU	Syndrome Hémolytique Urémique

Introduction

Aux soins intensifs de pédiatrie du CHUV, nous avons été confrontés récemment à des maladies invasives à pneumocoques (MIP) extrêmement sévères, chez des enfants vaccinés par Prevenar 13® (PCV13) selon le plan de vaccination suisse. Ces différentes situations (nous allons brièvement vous raconter 3 d'entre elles) nous ont beaucoup interpellés et inquiétés quant à la possibilité d'émergence de sérotypes de remplacement suite à l'introduction du PCV13.

Situations cliniques

Première situation

Il s'agit d'une fillette de 2 ans hospitalisée pour une pneumonie sévère acquise dans la communauté, compliquée d'une bactériémie, qui développe un syndrome hémolytique et urémique (SHU) induit par *S. pneumoniae* (sérotipe 3), nécessitant une dialyse péritonéale et une longue intubation.

Deuxième situation

Il s'agit d'un nourrisson de 9 mois qui présente un choc septique avec méningite à *S. pneumoniae* (sérotipe 24), se compliquant d'une défaillance multiorganique et d'un purpura fulminans. Après une longue intubation et une hémofiltration, il est amputé de 3 de ses membres en raison de nécroses importantes.

Troisième situation

Le dernier patient est un garçon de 7 mois qui présente un état de mal convulsif suite à une

méningite à *S. pneumoniae* (sérotipe 33), nécessitant la pose temporaire d'une dérivation ventriculo-externe. L'enfant garde des séquelles sous forme d'une parésie du membre supérieur gauche ainsi qu'une surdité neurosensorielle unilatérale.

Ces trois enfants étaient tous vaccinés selon le calendrier vaccinal suisse et avaient reçu un minimum de 2 doses de PCV13. Ils n'avaient pas d'autre pathologie associée, notamment pas de déficit immunitaire connu.

Rappel microbiologique et clinique

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*-Sp) est un cocci gram positif qui se présente sous forme de diplocoques ou de courtes chainettes. Il existe plus de 90 polysaccharides de surface distincts définissant des sérotypes (un chiffre et une lettre, par ex: 6A), avec des similarités antigéniques les rassemblant en sérogroupes (un chiffre, ex: 6A et 6B). Ces polysaccharides de surface sont des facteurs importants pour la virulence et le potentiel invasif de la bactérie. Sp est un colonisant habituel du naso-pharynx, et ce dès les premiers mois de vie. Les infections font généralement suite à la colonisation par un nouveau sérotipe, sans que le facteur déclenchant exact soit clairement établi¹⁾.

Ce germe est la cause d'infections non invasives comme des otites moyennes aiguës et des sinusites mais est aussi responsable de maladies sévères, regroupées sous le nom de maladies invasives à pneumocoques (MIP) qui sont des infections documentées par la mise en évidence du Sp dans un site normalement stérile, telles que les bactériémies (ocultes ou non), les pneumonies compliquées ou non d'un empyème ou les méningites. Contrairement au grand enfant et à l'adulte, chez qui la consolidation lobaire est la présentation radiologique la plus fréquente de la pneumonie à pneumocoque, elle peut chez les plus petits prendre l'aspect d'une bronchopneumonie avec infiltrat alvéolaire unique ou multiples. Les pneumonies compliquées par un empyème

ou un abcès pulmonaire sont principalement dûes au Sp et semblent être en augmentation.

Historique de la vaccination

En 1977, le premier vaccin polysaccharidique (Pneumococcal Polysaccharide Vaccine-PPV) contre le pneumocoque est mis sur le marché aux États-Unis. Il couvrait initialement 14 sérotypes. En 1983, il est remplacé par PPV23 (Pneumovax®). En raison de sa composition faite uniquement de polysaccharides capsulaires purifiés, il engendre une réponse immunitaire de type T-indépendante, faisant intervenir uniquement les lymphocytes B, moins complète et moins durable qu'une réponse T-dépendante. De plus, il ne permet pas le développement d'une immunité mémoire, engendre une hyporéponse lors de l'administration des doses de rappel et son immunogénicité est faible voire absente chez les enfants de moins de 2 ans. Par ailleurs, il ne modifie pas le portage naso-pharyngé.

En Suisse, le premier vaccin conjugué contre les pneumocoques, le Prevenar 7® (PCV7) est introduit en 2001 chez les enfants à risque. Ce vaccin est lui aussi composé de polysaccharides capsulaires, mais ces derniers sont liés à une protéine (CRM197, variante non toxique de la toxine de *C. diphtheriae*). Cette glucuroconjugaison permet une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T, entraînant la maturation des lymphocytes B et ainsi une immunité mémoire. Ce vaccin est également efficace chez les enfants de moins de 2 ans. En 2006, le PCV7 intègre la liste des vaccinations complémentaires pour les enfants de moins de 5 ans en Suisse. En 2006, ce vaccin couvrait 60% des souches invasives de pneumocoque chez l'enfant de moins de 2 ans, en Suisse. L'introduction du vaccin a permis une diminution de moitié des infections invasives à pneumocoques dans cette tranche d'âge. Cependant, le nombre de souches non vaccinales a fortement augmenté, de telle sorte que le PCV7 ne couvrait plus que 16% des souches de pneumocoques invasives en 2011, chez l'enfant de moins de 2 ans. Il est donc logiquement remplacé par le PCV13, fin 2010, ce qui a permis d'augmenter la couverture des souches invasives de 16% à 61% chez l'enfant de moins de 2 ans. Cette couverture a également augmenté, de 8% à 80%, chez les enfants de 2 à 4 ans, pour lesquels, malheureusement, la vaccination par le PCV7 n'avait pas permis de diminuer l'incidence des maladies invasives à pneumocoques²⁾.

a) Département médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV
b) Unité d'infectiologie et vaccinologie pédiatrique, Département médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV
c) Unité de soins intensifs pédiatriques, Département médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV

Effets de la vaccination sur les maladies invasives à pneumocoques

Les vaccins conjugués contre le pneumocoque ont fait preuve d'un impact important par une diminution du portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux, entraînant une nette diminution des infections chez les enfants vaccinés et une immunité de groupe (diminution des MIP chez la population non vaccinée).

En Suisse, après l'introduction du PCV7, l'Office fédéral de la santé publique rapportait une diminution de moitié des MIP chez les enfants de moins de 2 ans, avec un recul de 85% pour les maladies causées par un sérotype inclu dans le vaccin³). Néanmoins, on a rapidement retrouvé un phénomène de remplacement par lequel la proportion de certains sérotypes non-vaccinaux a augmenté en parallèle avec la diminution des sérotypes vaccinaux⁴). En Amérique du Nord et dans une moindre mesure en Europe, un des sérotypes de remplacement principal était le 19A, qui présente de multiples résistances antibiotiques⁴). Les sérotypes additionnels inclus dans le PCV13 ciblent donc ces sérotypes émergents.

Dans une large étude américaine⁵) (plus de 30'000 prélèvements), la réduction des MIP dues aux sérotypes supplémentaires inclus dans le PCV13 s'élève à 93% chez les enfants de moins de 5 ans et est principalement expliquée par une diminution des sérotypes 19A et 7F. Les auteurs retrouvent une immunité de groupe et ne constatent pas de sérotype de remplacement clairement émergent. De plus, ils rapportent une diminution des résistances antibiotiques de plus de 50%, largement liée à la baisse du nombre de sérotypes 19A. Ils estiment que l'introduction du PCV13 aux Etats Unis a permis d'éviter environ 10'000 MIP chez les enfants et 20'000 chez les adultes, ainsi que 3000 décès (97% chez les adultes) dans les 3 ans suivant l'introduction du vaccin. La répartition des MIP, dans cette étude, semble se modifier légèrement, le nombre de pneumonies passant de 43 à 39%, les bactériémies restant stables et le nombre de méningites augmentant de 9 à 13%.

Le cas du syndrome hémolytique et urémique associé à *S. pneumoniae* (SpSHU)

Le SHU est classiquement lié à une infection à *E. coli* produisant une shigatoxine. Pourtant,

entre 5 et 10% des SHU de l'enfant sont liés à une infection par un pneumocoque, et l'incidence du SpSHU est estimée entre 0,4 et 0,6%. La physiopathologie du SpSHU semble impliquer le cryptantigène de Thomsen-Friedenreich, présent à la surface des érythrocytes, plaquettes, cellules glomérulaires et hépatocytes mais non-exposé en temps normal. Le pneumocoque produit une enzyme, la neuraminidase, qui clive l'acide N-acétylneuraminique des glycoprotéines de surface, exposant ainsi l'antigène de Thomsen-Friedenreich. Ce dernier interagit alors avec des IgM préformées, ce qui provoque une agglutination, une hémolyse et des lésions endothéliales⁶).

Les principaux sérotypes impliqués jusqu' alors dans des SpSHU sont couverts par le PCV13. On retrouve une augmentation de l'incidence relative du sérotype 19A après l'introduction du PCV7 ainsi qu'une association du SpSHU avec le sérotype 3⁷).

Discussion

Deux de nos 3 patients ont souffert d'une infection avec un sérotype non inclus dans le PCV13.

Bien que le sérotype 24 soit possiblement un sérotype émergent dans les MIP chez les enfants vaccinés, si l'on en croit deux grandes études européennes (France, Angleterre) qui rapportent une prévalence d'environ 20%^{8), 9)}, cette observation n'est pas confirmée dans d'autres contextes épidémiologiques où aucun sérotype émergent n'est clairement mis en évidence.

Le sérotype 33 n'est lui pas spécialement retrouvé comme pourvoyeur de MIP.

La première patiente a présenté une infection à sérotype 3 alors qu'elle était adéquatement vaccinée et que ce sérotype est inclus dans le PCV13. Cet échec vaccinal peut être expliqué par une immunogénicité sous-optimale du sérotype 3 qui apparaît être le moins immunogène des 13 sérotypes inclus dans le PCV13¹⁰).

La stratégie de vaccination actuelle permet indéniablement la diminution des maladies invasives à pneumocoques. Cependant, par le remplacement capsulaire que cela engendre, il n'est pas possible d'envisager l'éradication complète des infections invasives à pneumocoque. Une surveillance microbiologique permettant l'identification des éventuels nouveaux sérotypes de remplacement est nécessaire afin d'orienter l'évolution des stratégies de vaccination et le développement de nouveaux vaccins.

En conclusion, pour le pédiatre, il est indispensable de continuer à vacciner les enfants contre les MIP. Cependant, malgré une excellente efficacité du PCV13, il est important de ne pas considérer que la vaccination protège à 100% contre les MIP, qui restent une cause importante de morbi-mortalité, en particulier dans la première année de vie.

Références

- 1) Ampofo K, Byington C. *Streptococcus pneumoniae*. In: *Pediatric Infectious Diseases*. 4th edition, Elsevier; 2012: 721-8.
- 2) Vaccination contre les pneumocoques: recommandations visant à prévenir les maladies invasives à pneumocoques chez les groupes à risque. Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV), février 2014.
- 3) Recommandations de vaccination contre les pneumocoques pour les enfants de moins de cinq ans. Remplacement du vaccin conjugué 7-valent par le vaccin conjugué 13-valent. OFSP, novembre 2010.
- 4) Sharma D, Baughman W, Holst A et al. Pneumococcal Carriage and Invasive Disease in Children Before Introduction of the 13-valent Conjugate Vaccine: Comparison With the Era Before 7-valent Conjugate Vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32: e45-e53.
- 5) Moore M, Link-Gelles R, Schaffner W et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multistate, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 2015, 15(3); 301-9.
- 6) Spinale J, Ruebner R, Kaplan B et al. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Current Opinion in Pediatrics* 2013; 25(2): 203-8.
- 7) Bender J, Ampofo K, Byington C et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*-Induced Hemolytic Uremic Syndrome in Utah Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29, nr 8.
- 8) Waight P, Andrews NJ, Ladhani SN et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015, 15(5): 535-43.
- 9) Lepoutre A, Varon E, Georges S et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France. 2002-2012. *Vaccine* 33 (2015), 359-66.
- 10) Andrews N, Waight P, Pearce E et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a post-licensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014, 14: 839-46.

Correspondance

Dre Eugénie Gradoux
Département medico-chirurgical de pédiatrie CHUV
1011 Lausanne
eugenie.gradoux@chuv.ch

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.