

Mise au point

Les infections à pneumocoque durant la première année de vie

RÉSUMÉ : Malgré plus de 20 ans de programmes vaccinaux, le pneumocoque reste la première cause de méningite bactérienne chez l'enfant, une cause majeure de pneumopathie et de pleuro-pneumopathie [2] et est fortement impliqué dans la consommation d'antibiotiques du fait de son rôle dans l'otite moyenne aiguë. Les vaccins à 7 et 13 valences ont eu un impact majeur sur ce pathogène, mais l'émergence progressive de sérotypes non couverts par ces vaccins a progressivement érodé le bénéfice de ces derniers. Pour répondre à cet enjeu, deux nouveaux vaccins, à 15 et 20 valences, ont été développés.

Des recommandations HAS positionnent le vaccin à 15 valences en population générale pédiatrique et il est intégré au calendrier vaccinal 2024.

Par ailleurs, le développement de stratégies de prévention ciblant le VRS, telles que le nirsevimab ou la vaccination maternelle, pourrait, du fait du rôle suspecté du VRS dans le déclenchement des infections pneumococciques, jouer un rôle complémentaire dans la lutte contre les infections à pneumocoque chez le petit enfant.



N. OULDALI

Service de Pédiatrie générale, Maladies infectieuses et Médecine interne pédiatrique, CHU Robert Debré, PARIS.
Groupe de Pathologies infectieuses pédiatriques ; INSERM UMR 1137 IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution), Université PARIS CITÉ.

Fardeau des infections à pneumocoque chez l'enfant de moins de 1 an

Le pneumocoque est une bactérie exclusivement humaine, comprenant une centaine de sérotypes différents. La niche écologique du pneumocoque est le nasopharynx du jeune enfant [3]. Dans l'immense majorité des cas, la colonisation du nasopharynx par cette bactérie n'entraîne qu'un portage totalement asymptomatique [4]. Cependant, elle peut parfois conduire à une infection, dont le spectre clinique est extrêmement large [5].

On distingue classiquement deux niveaux de sévérité des infections à pneumocoque : les infections invasives, définies par l'isolement du pathogène dans un site normalement stérile de l'organisme, et les infections

non invasives [6]. Ces dernières comprennent notamment l'otite moyenne aiguë, la sinusite ou encore la pneumopathie aiguë communautaire. À l'inverse, les infections invasives, plus rares mais beaucoup plus sévères, comprennent principalement les pleuro-pneumopathies, les bactériémies et les méningites [6]. Cela conduit à illustrer classiquement les pathologies associées au pneumocoque par une pyramide (*fig. 1*).

Les enfants de moins de 1 an sont, avec les personnes de plus de 65 ans, les populations où l'incidence des infections invasives à pneumocoque est la plus élevée [7]. Dans le monde, on dénombre encore près de 300 000 décès chez l'enfant de moins de 5 ans liés aux infections à pneumocoque chaque année [7]. En France, le pneumocoque restait en 2022, le principal pathogène

Mise au point

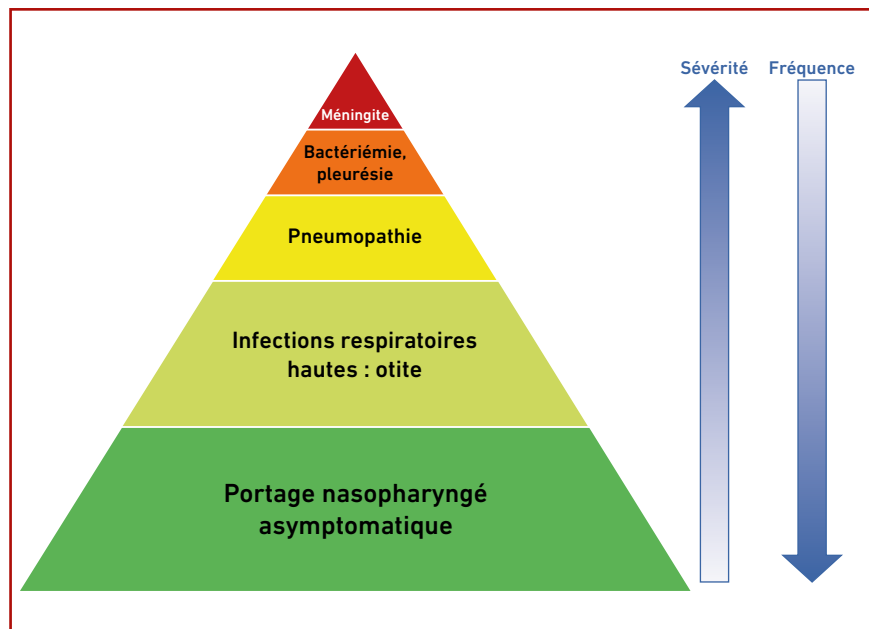


Fig. 1 : La pyramide du pneumocoque chez l'enfant. Inspiré de Levy *et al.* [6].

responsable d'infections invasives bactériennes chez l'enfant, avec plus de 500 cas estimés d'après les données de Santé publique France, et une incidence maximale lors de la première année de vie [8].

Ce pathogène est également la principale cause de méningite bactérienne de l'enfant de moins de 15 ans, avec plus de 170 cas estimés en France chaque année dans cette tranche d'âge, dont on rappelle qu'un enfant sur dix en meurt et un enfant sur trois garde des séquelles sévères [9].

De plus, malgré l'absence de documentation microbiologique, son rôle présumé dans les infections non invasives, telles que les pneumonies aiguës communautaires ou encore, les otites moyennes aiguës, fait de lui le principal pathogène responsable d'infections bactériennes chez l'enfant [10, 11]. Enfin, l'otite moyenne aiguë étant la principale cause de prescriptions antibiotiques en ambulatoire chez l'enfant, ce pathogène joue également un rôle majeur dans le niveau de consommation d'antibiotiques à l'échelle populationnelle, facteur clé impliqué dans l'émergence de bactéries multirésistantes [12].

Ainsi, le fardeau lié au pneumocoque reste conséquent malgré plus de 20 ans de programmes vaccinaux en France et à travers le monde.

Impact des vaccins pneumococciques conjugués : pourquoi le pneumocoque est-il encore un problème en 2024 ?

1. Un impact majeur des vaccins conjugués pneumococciques

Le premier vaccin pneumococcique conjugué mis à disposition comprenait 7 valences (VPC7), ciblant les sérotypes les plus fréquemment impliqués dans les infections invasives chez l'enfant dans les années 1990. Ce vaccin a été implémenté dans les années 2000 dans le monde, entraînant rapidement une baisse majeure de l'incidence des infections invasives à pneumocoque [13].

Cependant, quelques années après son implémentation, une réaugmentation progressive de l'incidence des infections invasives à pneumocoque a été notée dans de nombreux pays [14]. Cela était

lié à l'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin, principalement les sérotypes 19A et 7F [14]. Ce phénomène, appelé remplacement sérotypique, était d'autant plus inquiétant que le sérotype 19A exprimait un haut niveau de résistance aux bêta-lactamines [15, 16], ce qui a conduit à mettre à disposition un nouveau vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences (VPC13), couvrant ces sérotypes émergents dès 2010.

Dans de nombreux pays, l'implémentation du VPC13 a permis une baisse additionnelle majeure de l'incidence des infections invasives à pneumocoque, en lien notamment avec la quasi-disparition des sérotypes additionnels couverts par le VPC13 qui avaient émergé durant les années 2007-2009 [17]. De plus, une réduction inédite de l'incidence des pneumonies aiguës communautaires a été observée, notamment du fait que le VPC13 cible le sérotype 1, qui jouait alors un rôle majeur dans les pneumopathies à pneumocoque [18]. Enfin, une réduction importante des otites moyennes aiguës ainsi que des prescriptions antibiotiques qu'elles engendrent ont été observées dans de nombreux pays, faisant de ce vaccin un moyen de lutte majeur contre l'émergence de l'antibiorésistance [19].

2. Un remplacement sérotypique érodant le bénéfice des vaccins conjugués

À partir de 2014-2015, soit environ 4-5 ans après l'implémentation du VPC13, une tendance à la réaugmentation progressive de l'incidence des infections invasives à pneumocoque a été observée de nouveau, initialement au Royaume-Uni [20], puis dans plusieurs autres pays, dont la France [21]. Il s'est avéré que ce rebond était lié à l'émergence de plusieurs sérotypes non couverts par le VPC13, ces derniers variant d'un pays à l'autre, complexifiant grandement l'interprétation de ce phénomène, ainsi que les solutions pour lutter contre ce dernier [22].

La pandémie liée au SARS-CoV-2 et les mesures barrières qui l'ont accompagnée ont temporairement fait chuter l'incidence des infections invasives à pneumocoque, mais une résurgence de ces pathologies a été rapportée à la levée des mesures barrières, avec une incidence dépassant même parfois le niveau pré-pandémique [23].

Ainsi, après près de 20 ans de programmes vaccinaux, le fardeau associé aux infections à pneumocoque a été nettement réduit, mais le bénéfice de ces interventions a été progressivement érodé par un remplacement sérotypique conduisant à l'émergence progressive de souches non vaccinales, rendant nécessaire la mise en place de nouvelles interventions de santé publique pour lutter contre ce phénomène.

Quelles nouvelles stratégies de santé publique pour prévenir les infections à pneumocoques ?

1. Des vaccins conjugués de valences élargies

Pour faire face à l'émergence de nouveaux sérotypes non couverts par le VPC13, plusieurs vaccins conjugués de nouvelle génération ont été développés.

>>> Un vaccin à 15 valences, ciblant également les sérotypes 22F et 33F. Plusieurs essais randomisés de phase III comparant l'immunogénicité et la tolérance de ce vaccin au VPC13 ont été publiés. Notamment, un essai ayant inclus 1 184 nourrissons a montré qu'un schéma à trois doses (deux doses de primo-vaccination suivies d'un rappel) était non inférieur en matière d'immunogénicité au VPC13 pour les treize sérotypes en commun et supérieur pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F [24]. Sur l'ensemble du programme de développement, le profil de tolérance de ce nouveau vaccin était généralement comparable à celui du VPC13 [24]. Des résultats similaires ont également été

obtenus dans des populations à risque, telles que les enfants atteints de drépanocytose, vivant avec le VIH, greffés de cellules souches hématopoïétiques ou encore les prématurés [25, 26]. Sur la base de ces différentes études, ce vaccin a été autorisé par la *Food and Drug Administration* puis, par l'*European Medicine Agency* dans la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à partir de l'âge de 6 semaines. Dans ce contexte, la HAS a publié en 2023, un avis favorable au remboursement du VPC15 dans le cadre de la prévention des infections invasives et non invasives chez l'enfant de plus de 6 semaines [27, 28]. Ainsi, le VPC15 est remboursé et intégré au nouveau calendrier vaccinal 2024 en alternative au VPC13 en population générale pédiatrique. Il est à noter que ces deux vaccins sont interchangeables à tout moment du schéma vaccinal, et que le VPC15 peut s'administrer de façon concomitante aux autres vaccins pédiatriques du calendrier vaccinal français.

>>> Un autre vaccin à 20 valences, couvrant des sérotypes additionnels par rapport au VPC15 (8, 10A, 11A, 12F et 15B). Plusieurs essais randomisés de phase III ont également été publiés. Un essai ayant inclus 1 204 enfants avec un schéma à trois doses (deux doses de primo-vaccination suivies d'un rappel) a montré une réponse immunitaire comparable au VPC13 pour neuf des treize sérotypes en commun après la deuxième dose de vaccin (quatre sérotypes n'atteignant pas le critère de non-infériorité), puis pour douze des treize sérotypes à l'issue de la dose de rappel (un sérotype n'atteignant pas le critère de non-infériorité).

Le profil de tolérance était comparable entre les deux vaccins [29]. Le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'EMA a émis en janvier 2024, un avis favorable pour ce vaccin dans la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par le pneumocoque chez l'enfant de plus de

6 semaines, ainsi que chez l'adulte [30]. Au regard de ces données d'immunogénicité et de tolérance pour le schéma à trois doses (2 + 1), l'EMA a octroyé en mars 2024, une AMM pédiatrique suivant un schéma à quatre doses (3 + 1). Les recommandations HAS actuelles portent uniquement sur l'indication du VPC20 chez l'adulte présentant des facteurs de risque d'infections à pneumocoque, et sa place dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque en pédiatrie sera précisée prochainement [31].

Ces vaccins à valences élargies offrent des perspectives nouvelles en matière de Santé publique, et devraient permettre de lutter efficacement contre l'échappement vaccinal actuellement observé à l'échelle internationale.

2. Des stratégies ciblant les triggers viraux des infections à pneumocoque

Depuis de nombreuses années, les virus respiratoires, et en particulier le VRS, sont suspectés de jouer un rôle important dans le déclenchement d'une infection à pneumocoque chez l'enfant [32]. Depuis la pandémie liée au SARS-CoV-2, ce lien entre VRS et infections à pneumocoque a été mis en exergue par plusieurs études épidémiologiques [33-35].

Jusqu'à très récemment, il n'existait aucun traitement préventif des infections à VRS à destination de la population générale pédiatrique. Un anticorps monoclonal, le nirsevimab, a montré une efficacité remarquable dans la prévention des bronchiolites à VRS, ainsi qu'un profil de tolérance satisfaisant lors d'essais randomisés de phase III [36]. Dans ce contexte, il a été implémenté en France, en vie réelle, pour la première fois en septembre 2023, avec un impact majeur sur les infections respiratoires basses à VRS. Un vaccin maternel anti-VRS a également été commercialisé avec une efficacité dans la prévention des infections respiratoires basses à VRS de l'enfant, comparable à celle du nirsevimab sur la base

Mise au point

POINTS FORTS

- Après plus de 20 ans de programmes vaccinaux, le fardeau associé aux infections à pneumocoque a été fortement réduit chez le nourrisson.
- Cependant, l'émergence de sérotypes non couverts par le vaccin conjugué à 13 valences rend nécessaire la mise en place de nouvelles stratégies de prévention.
- Pour répondre à cet échappement vaccinal, deux vaccins conjugués de nouvelle génération, à 15 et 20 valences, ont été développés.
- Le vaccin conjugué à 15 valences fait l'objet d'une recommandation HAS pour la pédiatrie. Depuis avril 2024, il est intégré au calendrier vaccinal et remboursé.

d'essais randomisés de phase III [37]. Ainsi, nous disposons désormais de différents outils de prévention permettant de réduire considérablement le fardeau associé au VRS chez le nourrisson en population générale.

L'impact de ces stratégies de prévention dans la lutte contre les infections à pneumocoque de l'enfant est complexe à prédire, dépendant de la durée de protection de ces immunisations, de l'âge d'administration et des stratégies d'implémentation à l'échelle nationale. Toutefois, au regard du rôle suspecté du VRS dans le déclenchement des infections à pneumocoque durant la première année de vie, nous pouvons faire l'hypothèse d'un impact non négligeable de l'immunisation anti-VRS dans la prévention des infections invasives et non invasives à pneumocoque, apportant ainsi un nouveau levier dans la lutte contre la morbidité associée à ce pathogène, complémentaire aux stratégies basées sur les vaccins pneumococciques conjugués.

Conclusion

Le pneumocoque est un pathogène particulièrement complexe, certains spécialistes allant jusqu'à parler "des pneumocoques" afin de mieux traduire l'extrême variabilité de cette bacté-

rie d'un sérotype à l'autre, à la fois en matière de virulence, de type de pathologies induites et de capacité à coloniser le nasopharynx humain.

Suite à la pression de sélection liée aux différentes interventions humaines, cette bactérie a fait preuve d'une capacité d'adaptation totalement inattendue et sans précédent dans l'histoire de la vaccination. Dans ce contexte, développer de nouveaux vaccins tenant compte de cet extraordinaire potentiel évolutif a représenté un défi majeur.

Les vaccins antipneumococciques de nouvelle génération, associés à des stratégies de prévention ciblant le VRS, permettent aujourd'hui de changer totalement de paradigme dans la lutte contre le fardeau associé à ce pathogène. Dans les années à venir, il sera nécessaire d'évaluer de façon la plus précise et rapide possible l'impact de ces nouvelles interventions, afin de détecter précocement d'éventuels nouveaux mécanismes adaptatifs et guider au mieux les futures politiques de santé publique dans la lutte contre cette bactérie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Méningites, septicémies et pneumonies à pneumocoques. Vaccination info Service. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr>

2. Infections à Pneumocoque. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>
3. REGEV-YOCHAY G, RAZ M, DAGAN R *et al.* Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*, 2004;38:632-639.
4. BOGAERT D, DE GROOT R, HERMANS PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-154.
5. WEISER JN, FERREIRA DM, PATON JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*, 2018;16:355-367.
6. LEVY C, SAGE FV LE, VARON E *et al.* Pediatric Ambulatory and Hospital Networks for Surveillance and Clinical Epidemiology of Community-Acquired Infections. *The Journal of Pediatrics*, 2018;194:269-270.e2.
7. WAHL B, O'BRIEN KL, GREENBAUM A *et al.* Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*, 2018;6:e744-757.
8. Santé publique France. Infections invasives bactériennes en 2024. Publié le 5 mars 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr>
9. Méningites, pneumonies et septicémies à Pneumocoque. Vaccination InfoService. fr. <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-pneumonies-et-septicemies-a-pneumocoque>
10. SELLAM A, CHAHWAKILIAN P, COHEN R *et al.* Impact of guidelines on ambulatory pediatric antibiotic prescriptions]. *Arch Pediatr*, 2015;22:595–601.
11. DOMMERGUES M-A, HENTGEN V. Decreased paediatric antibiotic consumption in France between 2000 and 2010. *Scand J Infect Dis*, 2012;44:495-501.
12. CASSINI A, HÖGBERG LD, PLACHOURAS D *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*, 2019;19:56-66.
13. FEIKIN DR, KAGUCIA EW, LOO JD *et al.* Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of

- multiple surveillance sites. *PLoS Med*, 2013;10:e1001517.
14. WEINBERGER DM, MALLEY R, LIPSITCH M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*, 2011;378:1962-1973.
 15. SINGLETON RJ, HENNESSY TW, BULKOW LR *et al*. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*, 2007;297:1784-1792.
 16. PICHICHERO ME, CASEY JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*, 2007;298:1772-1778.
 17. COHEN R, COHEN JF, CHALUMEAU M, LEVY C. Impact of pneumococcal conjugate vaccines for children in high- and non-high-income countries. *Expert Rev Vaccines*, 2017;16:625-640.
 18. ALICINO C, PAGANINO C, ORSI A *et al*. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2017;35:5776-5785.
 19. SUAYA JA, GESSNER BD, FUNG S *et al*. Acute otitis media, antimicrobial prescriptions, and medical expenses among children in the United States during 2011-2016. *Vaccine*, 2018;36:7479-7486.
 20. LADHANI SN, COLLINS S, DJENNAD A *et al*. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:441-451.
 21. OULDALI N, LEVY C, VARON E *et al*. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:983-991.
 22. LEVY C, OULDALI N, CAEYMAEX L *et al*. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe. *J Pediatr*, 2019;213:252-253.e3.
 23. SHAW D, ABAD R, AMIN-CHOWDHURY Z *et al*. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health*, 2023;5:e582-93.
 24. MARTINON-TORRES F, WYSOCKI J, SZENBORN L *et al*. A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). *Vaccine*, 2023;41:3387-3398.
 25. CHAPMAN TJ, PATEL SM, FLORES SA *et al*. Safety and Immunogenicity of V114 in Preterm Infants: A Pooled Analysis of Four Phase Three Studies. *Pediatr Infect Dis J*, 2023;42:1021-1028.
 26. QUINN CT, WIEDMANN RT, JAROVSKY D *et al*. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv*, 2022;7:414-421.
 27. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque - Place du vaccin VAXNEUVANCE chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2023; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457417/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-vaxneuvance-chez-l-enfant-de-6-semaines-a-18-ans
 28. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20083_VAXNEUVANCE_PIC_INS_AvisDef_CT20083.pdf
 29. KORBAL P, WYSOCKI J, JACKOWSKA T *et al*. Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. *Pediatr Infect Dis J*, 2024; doi: 10.1097/INF.0000000000004300.
 30. European Medicines Agency. Prevenar 20 (previously Apexxnar) | European Medicines Agency. 2024; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20-previously-apexxnar>
 31. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque - Place du vaccin pneumococque polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Haute Autorité de Santé. [cited 2023 Oct 22]; Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococque-polyosidique-conjugué-20-valent-adsorbe-chez-l-adulte
 32. WEINBERGER DM, KLUGMAN KP, STEINER CA *et al*. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data. *PLoS Med*, 2015;12:e1001776.
 33. RYBAK A, LEVY C, ANGOUVANT F *et al*. Association of non-pharmacologic interventions during the COVID-19 pandemic and pneumococcal carriage, respiratory viral infection, and invasive pneumococcal diseases in children in France. *JAMA network open*. 2022.
 34. OULDALI N, DECEUNINCK G, LEFEBVRE B *et al*. Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec: a time-series analysis. *Lancet Reg Health Am*, 2023;19:100448.
 35. RYBAK A, ASSAD Z, LEVY C *et al*. Age-specific resurgence in invasive pneumococcal disease incidence in the COVID-19 pandemic era and its association with respiratory virus and pneumococcal carriage dynamics: a time series analysis. *Clin Infect Dis*, 2023;ciad746.
 36. HAMMITT LL, DAGAN R, YUAN Y *et al*. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*, 2022;386:837-846.
 37. KAMPMANN B, MADHI SHABIR A, MUNJAL I *et al*. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*, 2023;388:1451-1464.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations en congrès : Pfizer, Sanofi, GSK, MSD.