



Supplément 1 au numéro 5
Décembre 2024

Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025

Numéro coordonné par le Pr Robert Cohen

Numéro réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires Pfizer.

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Société par actions simplifiée à associé unique, au capital social de 47 275 384 €- Associé unique : Elsevier Holding France SAS, Président : Daniel Rodriguez - Siège social : 65, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux. - RCS Nanterre 542 037 031

Cette revue et les contributions individuelles qu'elle contient sont protégées par le droit d'auteur et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation, outre les éventuelles conditions de licence Creative Commons ou d'autres licences d'utilisateur que l'éditeur peut appliquer à un article individuel :

Photocopies

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur n'est pas requise pour la photocopie d'articles publiés sous licence CC BY ni pour les photocopies réalisées à des fins non commerciales conformément à toute autre licence d'utilisateur appliquée par l'éditeur. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

Œuvres dérivées

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions ou entreprises. A l'exclusion des articles publiés sous licence CC BY, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution ou de l'entreprise abonnée. Pour les articles accessibles par abonnement ou publiés sous licence CC BY-NC-ND, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toutes autres œuvres dérivées, y compris les compilations et les traductions.

Stockage ou utilisation

À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus ou de ce qui peut être prévu dans une licence d'utilisateur applicable, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, stockée dans un système de sauvegarde ou transmise sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Autorisations

Pour obtenir des informations sur la manière d'obtenir des autorisations, veuillez visiter la page www.elsevier.com/permissions. Vous pouvez envoyer vos demandes à l'adresse permissionsfrance@elsevier.com.

Droits conservés des auteurs

Les auteurs peuvent bénéficier de droits supplémentaires sur leurs articles tels que définis dans leur contrat avec l'éditeur (plus d'information sur la page <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Avertissement

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

Les instructions aux auteurs sont disponibles en vous rendant sur le site www.em-consulte.com

Information environmental / Environmental information	
Origine du papier / Paper origin	Autriche / Austria
Pourcentage des fibres recyclées / Percentage recycled fibre	0%
Certification des fibres / fibre certification	PEFC
Eutrophisation de l'eau / water eutrophication	49 g/t

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

ScienceDirect



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



SOMMAIRE

Indexé dans : EMBASE/Excerpta Medica ; Hinari ; Pascal Francis ; SCOPUS® ; LiSSa

Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025

Éditorial

R. Cohen, E. Varon..... 5S1

Que devraient savoir les cliniciens au sujet de la microbiologie des pneumocoques ?

R. Cohen, E. Varon..... 5S4

Spectre des infections pneumococciques chez l'enfant

R. Cohen, N. Ouldali, H. Haas 5S8

Intérêt de la surveillance des pneumocoques dans le microbiote rhinopharyngé

R. Cohen, C. Levy, N. Ouldali, S. Bonacorsi, E. Varon 5S12

Pouvoir pathogène, variation du spectre des infections pneumococciques et interactions virus-bactéries en fonction du sérotype

R. Cohen, C. Levy, E. Varon 5S18

Résistance aux antibiotiques des pneumocoques

R. Cohen, A. Rybak, C. Levy, S. Bonacorsi, E. Varon 5S25

Impact de l'implémentation des vaccins conjugués à 7 puis 13-valent sur les pathologies à pneumocoque

R. Cohen, N. Ouldali, A. Rybak..... 5S31

Immunogénicité et nombre de doses de vaccins antipneumococciques conjugués chez les jeunes enfants

R. Cohen, C. Levy..... 5S36

Spectre potentiel d'activité des nouveaux vaccins contre le pneumocoque

R. Cohen, E. Varon, C. Levy..... 5S41

Ce numéro a été réalisé avec le soutien institutionnel des laboratoires Pfizer.

Ce numéro a été réalisé en toute indépendance éditoriale et sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de publication qui sont garants de l'objectivité de l'information publiée.

L'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche.

Certaines données publiées dans ce supplément peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises.

Les laboratoires Pfizer ne sont pas intervenus dans le choix et la rédaction des articles.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



CONTENTS

Indexé dans : EMBASE/Excerpta Medica ; Hinari ; Pascal Francis ; SCOPUS® ; LiSSa

Pneumococcal infections in children in 2025

Editorial

<i>R. Cohen, E. Varon</i>	5S1
What should clinicians know about the microbiology of pneumococci? <i>R. Cohen, E. Varon</i>	5S4
Spectrum of pneumococcal infections in children <i>R. Cohen, N. Ouldali, H. Haas</i>	5S8
Interest of pneumococcal monitoring in the rhinopharyngeal microbiota <i>R. Cohen, C. Levy, N. Ouldali, S. Bonacorsi, E. Varon</i>	5S12
Pathogenicity, variation in the spectrum of pneumococcal infections and virus-bacteria interactions depending on serotype <i>R. Cohen, C. Levy, E. Varon</i>	5S18
Resistance to antibiotics of pneumococci <i>R. Cohen, A. Rybak, C. Levy, S. Bonacorsi, E. Varon</i>	5S25
Impact of the implementation of 7- and then 13-valent conjugate vaccines on pneumococcal disease <i>R. Cohen, N. Ouldali, A. Rybak</i>	5S31
Immunogenicity and number of doses of pneumococcal conjugate vaccines in young children <i>R. Cohen, C. Levy</i>	5S36
Potential spectrum of activity of new pneumococcal vaccines <i>R. Cohen, E. Varon, C. Levy</i>	5S41

This supplement was published with institutional support from Pfizer.

This supplement has been produced in complete editorial independence and under the sole responsibility of the authors, the coordinator and the director of publication who guarantee the objectivity of the published information.

The objective of this publication is to provide information on the current state of research. Certain data published in this supplement may not have been validated by the French authorities and should therefore not be put into practice.

Pfizer did not intervene in the choice and writing of the articles.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

Editorial

R. Cohen^{a,b,c,*}, E. Varon^d

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire

^d Centre national de référence des pneumocoques, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

Pourquoi consacrer un numéro spécial aux pneumocoques ?

Les raisons en sont multiples, mais la première et sans doute la plus importante réside dans le fait que le pneumocoque, bactérie strictement humaine, est un composant normal du microbiote rhinopharyngé (surtout du jeune enfant) et représente, dans le même temps, la première cause d'infection bactérienne, avec une incidence particulièrement élevée chez les moins de 2 ans et les sujets âgés [1]. Non seulement cette espèce est responsable d'une proportion importante des pneumonies (son nom provenant du fait qu'il a été d'abord visualisé dans le poumon de sujets qui avaient une pneumonie), mais aussi de tout un éventail d'infections, de pathologies relativement bénignes comme les otites ou les sinusites, aux plus graves comme les méningites ou les chocs septiques [1].

La deuxième raison est la complexité de cette espèce bactérienne. Ainsi, nous devons évoquer non pas le pneumocoque mais les pneumocoques. Une des particularités de cette bactérie est d'être généralement entourée d'une capsule polysaccharidique immunogène capable d'exprimer plus de 100 sérotypes différents [1]. Cette capsule joue un rôle important dans la pathogenèse des infections à

pneumocoques, à la fois par son pouvoir inflammatoire et parce qu'elle inhibe la phagocytose en l'absence d'anticorps spécifiques. Tous les sérotypes sont capables d'atteindre la muqueuse respiratoire haute et d'entraîner des pathologies invasives ou non invasives. Mais chaque sérotype a un profil de colonisation et d'infection particulier [2,3]. Certains sont pathogènes même chez des sujets ayant une immunité normale, tandis que d'autres vont infecter préférentiellement les sujets plus fragiles : nourrissons ou patients ayant des pathologies sous-jacentes favorisantes. Cependant, la diversité des sérotypes n'est pas le seul élément de pathogénicité. Les pneumocoques ont une capacité d'échanges génétiques importante et un sérotype donné peut correspondre à différents génotypes pouvant conférer différentes capacités de colonisation ou d'infection [4]. Les progrès récents et l'accessibilité des outils de séquençage du génome entier sont d'un apport considérable pour l'identification des différentes lignées.

La troisième raison est la résistance élevée aux bêta-lactamines et aux macrolides au sein de cette espèce. Les pneumocoques sont restés parfaitement sensibles aux antibiotiques, y compris à la pénicilline, et ce, pendant près de 40 ans après leur découverte. Mais en France, à la fin des années 1990, près d'une souche sur deux responsables

* Auteur correspondant : ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : robert.cohen@activ-france.fr (R. Cohen).

d'infections graves chez l'enfant était de sensibilité diminuée aux bêtalactamines et franchement résistante aux macrolides, les deux principales familles d'antibiotiques utilisées pour les traiter. Il a alors été démontré que la résistance des pneumocoques à la pénicilline dépendait essentiellement de son niveau d'utilisation dans un pays donné. Plus le niveau était faible, plus basse était la résistance ; plus il était élevé (comme en France), plus la résistance était importante. Très clairement, il est apparu aussi que la sélection de la résistance aux antibiotiques avait moins de risque de se produire au site de l'infection qu'au sein de l'écosystème rhinopharyngé, du fait d'échanges génétiques, notamment avec les streptocoques oraux du même écosystème. Notamment, il a été établi que les souches ayant la capacité de coloniser le rhinopharynx sur une longue durée étaient plus fréquemment résistantes car plus à risque de pression de sélection exercée par les antibiothérapies multiples que reçoivent les enfants.

La quatrième raison est sans aucun doute, l'arrivée de vaccins efficaces [6]. Certes, dès le début du xx^e siècle, des vaccins polysidiques avaient été mis au point. Ils avaient déjà une efficacité appréciable chez l'adulte, mais l'immunité induite (thymo-indépendante) était relativement modeste : pas d'efficacité avant 2 ans d'âge, pas d'effet sur le portage, donc pas d'effet de groupe, pas d'effet rappel (voire hyporéactivité) lors des réinjections. L'introduction, au début de ce siècle, de vaccins conjugués a changé la donne. Proposée chez l'enfant dès les premières semaines de vie, la vaccination avec un vaccin antipneumococcique contenant les polysides de 7 sérotypes conjugués à une forme non toxique de la toxine diphtérique (VPC7) a permis de stimuler l'immunité thymo-dépendante, conférant une immunité de meilleure qualité (taux d'anticorps plus élevés avec une meilleure affinité), avec effet rappel net lors de la réinjection à 1 an, et un effet marqué sur le portage et la transmission : certains sérotypes vaccinaux ont quasiment disparu. Cet effet sur le portage, qui est probablement un des plus grands bouleversements écologiques depuis l'avènement de l'antibiothérapie, a eu deux conséquences [7]. La première, très favorable, est l'effet de groupe, les enfants vaccinés protégeant à la fois les adultes notamment âgés, et les enfants non vaccinés. Quelques années après l'implémentation du PCV7 aux États-Unis, le Center for Diseases Control a estimé que pour un cas d'infection invasive prévenu chez les vaccinés, deux étaient prévenus chez les non-vaccinés, soulignant l'importance de cet effet de groupe [8]. La seconde conséquence moins favorable est, comme avec les antibiotiques, la pression de sélection exercée au niveau des pneumocoques de l'écosystème rhinopharyngé. Les sérotypes vaccinaux disparaissant pour la plupart d'entre eux ont laissé la place à d'autres sérotypes, le taux de portage global des pneumocoques étant peu modifié. L'idée est que la niche écologique rhinopharyngée ne restera jamais vide. Cependant, même si les sérotypes de remplacement après l'implémentation du PCV13 sont dans l'ensemble moins pathogènes que les sérotypes vaccinaux, ils ont tout de même érodé l'efficacité de la vaccination [9]. Quelques années après son implémentation, un remplacement sérotypique dans la flore rhinopharyngée est survenu, conduisant de nouveau à une diminution de l'efficacité vaccinale et à la mise au point de vaccins dits de troisième génération.

Dans cette course en apparence sans fin contre le remplacement sérotypique, plusieurs éléments doivent être pris en compte :

- pas plus de 30 à 40 sérotypes sont impliqués en pathologie, et ce, avec un recul de plus de 20 ans ;
- l'augmentation du nombre de sérotypes contenus dans les vaccins s'accompagne souvent d'une baisse du taux d'anticorps pour les sérotypes initiaux. Cela a été le cas pour le PCV10, le PCV13 mais aussi pour les derniers vaccins actuellement disponibles. Il faut noter que la baisse des taux d'anticorps observés lors des vaccinations avec le PCV13 et surtout le PCV10 ne s'est pas accompagnée d'une diminution d'efficacité tant sur les infections invasives que sur le portage. L'immunité antipneumococcique repose aussi sur la réponse cellulaire. Qu'en sera-t-il des nouveaux vaccins ? Nous n'avons pas encore la réponse mais nous sommes optimistes ;
- enfin, au fur et à mesure de l'évolution des connaissances, il apparaît clairement que si ces vaccins ne sont pas en mesure d'éliminer la pathologie pneumococcique, ils en réduisent fortement l'amplitude et, de ce fait, font partie des vaccins ayant le plus d'impact sur la santé publique.

Notre groupe de recherche a réalisé plus de 200 publications internationales sur les pneumocoques et leurs pathologies, tant en ce qui concerne la flore rhinopharyngée que les infections. Très peu de publications en français existent sur ce germe. L'objectif de ce numéro supplémentaire est de faire le point sur ce que nous avons appris ces dernières années sur les pneumocoques et les pathologies qu'ils induisent. Il est destiné aux cliniciens, pédiatres, infectiologues, médecins généralistes, pneumologues...

Remerciements

Remerciements à G. Monguillot pour ses corrections et sa contribution à l'optimisation de l'ensemble des articles de ce numéro.

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

E. Varon déclare des liens d'intérêts pour des participations à des boards et pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

Références

- [1] Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.

- [2] Cohen R, Levy C, Ouldali N, et al. Invasive Disease potential of pneumococcal serotypes in children after PCV13 implementation. *Clin Infect Dis* 2021;72:1453-6.
- [3] Levy C, Varon E, Ouldali N, et al. Changes in invasive pneumococcal disease spectrum after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Clin Infect Dis* 2020;70:446-54.
- [4] Lo SW, Mellor K, Cohen R, et al. Global pneumococcal sequencing consortium. emergence of a multidrug-resistant and virulent *Streptococcus pneumoniae* lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Microbe* 2022;3:e735-e743.
- [5] Cohen R, Levy C, de La Rocque F, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1001-7.
- [6] Vardanjani HM, Borna H, Ahmadi A. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against invasive pneumococcal disease among children with and those without HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019;19:685.
- [7] Cohen R, Bingen E, Levy C, et al. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis* 2012;12:52.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:893-7.
- [9] Cohen R, Bingen E, Levy C, et al. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis* 2012;12:52.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Que devraient savoir les cliniciens au sujet de la microbiologie des pneumocoques ?

What should clinicians know about the microbiology of pneumococci?

R. Cohen^{a,b,c}, E. Varon^{d,*}

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire

^d Centre national de référence des pneumocoques, centre de recherche clinique et biologique, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

MOTS CLÉS

Pneumocoque ;
Microbiologie ;
Virulence ;
Transformation
génétique ;
Résistance

Résumé

Les pneumocoques, cocci à Gram positif encapsulés dont la capsule polysodique est un facteur clé de leur virulence, sont des micro-organismes anaérobies aérotolérants exigeants. *S. pneumoniae* est une espèce transformable dont le génome est très plastique, et qui, dans le rhinopharynx, au contact d'autres streptocoques comme *S. mitis* ou *S. oralis*, subit de nombreux transferts de matériel génétique contribuant à une diversification de la capsule et à des modifications de protéines dont les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Les méthodes moléculaires d'identification, plus sensibles que les méthodes de diagnostic conventionnelles, visent à détecter un ou plusieurs gènes spécifiques des pneumocoques (pneumolysine, autolysine, partie de la capsule...). La spécificité de ces méthodes moléculaires augmente avec le nombre de cibles recherchées.

© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Pneumococcus;
Microbiology;

Abstract

Pneumococci, encapsulated Gram-positive cocci whose polysaccharidic capsule is a key factor in their virulence, are aerotolerant anaerobic micro-organisms that require specific growth conditions. *S. pneumoniae* is a transformable species with a highly plastic genome. In the nasopharynx, in contact

*Auteur correspondant : Centre national de référence des pneumocoques, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : Emmanuelle.Varon@chicreteil.fr (E. Varon).

Virulence;
Genetic
transformation;
Resistance

with other streptococci such as *S. mitis* or *S. oralis*, it is the key to numerous interspecific transfers of genetic material, contributing to capsule diversification and protein modifications, including penicillin-binding proteins (PLPs). Molecular identification methods, which are more sensitive than conventional diagnostic methods, aim to detect one or more pneumococcal-specific genes (pneumolysin, autolysin, part of the capsule, etc.). The specificity of these molecular investigation methods increases with the number of genes targeted.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les pneumocoques (ou *Streptococcus pneumoniae*) (Fig. 1) ont été découverts la même année, il y a près de 150 ans, par Sternberg et Pasteur. Ce sont des cocci à Gram positif, généralement disposés en paires (diplocoques) ou parfois en courtes chaînettes. Ils sont encapsulés, et leur capsule polysidique est un facteur clé de leur virulence [1-4]. Les pneumocoques sont des micro-organismes anaérobies aérotolestants exigeants. Sur gélose au sang, les colonies produisent, de manière caractéristique, une zone d'hémolyse alpha, qui différencie *S. pneumoniae* des streptocoques du groupe A (bêta-hémolytiques), mais pas des streptocoques alphahémolytiques (viridans). Les pneumocoques se distinguent des autres streptocoques alphahémolytiques par deux caractères particuliers : la sensibilité à l'optochine et la lyse par le désoxycholate de sodium (sels biliaires). Les méthodes moléculaires d'identification des pneumocoques ont pour objectif de détecter un ou plusieurs gènes spécifiques (pneumolysine, l'autolysine, partie de la capsule...). Si ces méthodes sont plus sensibles que les méthodes conventionnelles de diagnostic, leur spécificité augmente avec le nombre de cibles recherchées. En effet, *S. pneumoniae* est une espèce transformable dont le génome est très plastique. Compte tenu de l'homologie de son génome avec celui d'autres streptocoques comme *S. mitis* et *S. oralis* qui font partie du microbiote rhinopharyngé, de nombreux transferts de matériel génétique interspécifiques se produisent,



Figure 1. *Streptococcus pneumoniae*.

contribuant à une diversification de la capsule, des PLP, mais aussi à des modifications, voire à une perte, de la spécificité originelle de certaines protéines (autolysine, pneumolysine...).

Compétence naturelle et transformation génétique

S. pneumoniae est une bactérie naturellement compétente, c'est-à-dire capable de capter de l'ADN exogène pour l'intégrer dans son propre génome par recombinaison homologue [5]. Ce mécanisme permet aux pneumocoques l'acquisition de nouveaux traits génétiques à partir d'autres souches ou espèces bactériennes : facteurs de pathogénicité ou de virulence, résistance aux antibiotiques, échappement immunitaire... Des régions du génome appelées « îlots de pathogénicité » concentrent certains gènes de virulence, augmentant ainsi la capacité de transfert et dissémination des facteurs de virulence.

L'extraordinaire capacité des pneumocoques à modifier leur génome permet de comprendre le rôle de la capsule et de sa diversité pour échapper à l'immunité naturelle (innée et adaptative) ou vaccinale de son hôte, ainsi que celui des autres facteurs de virulence, et les mécanismes de résistance pour les deux principales familles d'antibiotiques, les bêta-lactamines et les macrolides [6].

De plus, à côté des interactions entre bactéries du microbiote rhinopharyngé, il existe des interactions avec les virus respiratoires, notamment les virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial qui sont capables de favoriser la colonisation et les infections pneumococques [7].

Capsule

C'est un des facteurs de virulence majeur du pneumocoque qui à la fois protège la bactérie de la phagocytose, joue un rôle dans son adhérence aux muqueuses respiratoires et est un puissant facteur pro-inflammatoire.

À ce jour, plus de 100 sérotypes différents sont décrits [8]. Depuis maintenant quelques années, il est possible de déterminer un certain nombre de sérotypes par biologie moléculaire. L'immunité contre les pneumocoques est en grande partie liée aux anticorps dirigés contre la capsule. Même si une centaine de sérotypes sont décrits, sur une période de quelques années, dans une région donnée, moins de 40 d'entre eux sont impliqués dans les infections pneumococques et la colonisation du rhinopharynx. Les vaccins pneumococques

conjugués (VPC) ont réduit de façon considérable la fréquence des différentes pathologies pneumococciques, mais ces pathologies persistent en grande partie du fait de la pression de sélection exercée sur la flore rhinopharyngée par ces vaccins [9] et de leur impact variable en fonction des pathologies [10].

Tous les sérotypes n'ont pas le même pouvoir pathogène (*invasive disease potential*) ou la même capacité à coloniser le rhinopharynx [11]. Ainsi, les durées de portage peuvent être très différentes d'un sérotype à l'autre. De plus, pour le même sérotype, il peut exister plusieurs clones ayant des pouvoirs pathogènes différents, soulignant le rôle des autres facteurs de virulence [12]. Si schématiquement tout sérotype est capable d'être impliqué dans chacune des pathologies pneumococciques, la distribution des sérotypes impliqués était différente avant l'implémentation des VPC et continue d'évoluer depuis...

Autres facteurs de virulence

Nombre d'entre eux sont connus et sont d'autres cibles potentielles pour de nouveaux vaccins ou de nouvelles stratégies thérapeutiques.

- La pneumolysine : toxine capable de lyser toutes les cellules épithéliales et endothéliales, contribuant à l'inflammation et aux dommages tissulaires.
- L'autolysine (LytA) : enzyme qui permet la lyse cellulaire et la libération de facteurs inflammatoires.
- Les protéines de surface pneumococciques (PspA et PspC) interférant avec le complément mais aussi impliquées dans l'adhérence aux cellules des voies respiratoires.
- Des adhésines :
 - pili pneumococciques : structures filamenteuses qui facilitent l'adhérence du pneumocoque aux cellules épithéliales respiratoires ;
 - *choline-binding proteins* (CbpA).
- Des neuraminidases (NanA et NanB) : ces enzymes clivent les résidus d'acide sialique sur les cellules de l'hôte, facilitant ainsi l'adhérence aux surfaces muqueuses. Elles exposent, de plus, les récepteurs pour d'autres adhésines pneumococciques, contribuant ainsi à l'invasion.
- Une hyaluronidase : permettant la propagation du pneumocoque à travers les tissus et facilitant la dissémination lors des infections invasives comme la bactériémie et la méningite.
- Une IgA1 protéase : clivant les immunoglobulines A (IgA) au niveau des muqueuses, limitant ainsi l'élimination du pathogène par le système immunitaire et permettant sa persistance dans les voies respiratoires.

Les gènes codant pour ces facteurs de virulence sont souvent regroupés dans des « îlots de pathogénicité ».

Résistance aux antibiotiques [11]

Les deux familles d'antibiotiques utilisées le plus fréquemment pour traiter les infections à pneumocoques sont les bêta-lactamines (dont les aminopénicillines) et les macrolides.

Résistance aux bêta-lactamines

La résistance des pneumocoques aux bêta-lactamines est principalement due à des modifications des protéines liant la pénicilline (PLP), en particulier les PLP 2x, 2b, et 1a. Ces protéines sont essentielles pour la synthèse de la paroi bactérienne, et les bêta-lactamines agissent en inhibant cette synthèse. Chez les pneumocoques résistants, des mutations dans les gènes codant ces PLP entraînent une diminution de l'affinité pour les bêta-lactamines, ce qui permet à la bactérie de continuer à synthétiser sa paroi cellulaire en présence d'antibiotiques.

Ces mutations sont acquises par des transferts génétiques horizontaux *via* la transformation avec d'autres pneumocoques ou d'autres espèces du microbiote rhinopharyngé comme les streptocoques alphahémolytiques.

Une résistance de haut niveau aux bêta-lactamines nécessite qu'au minimum deux PLP soient modifiées. L'acquisition de ces modifications de PLP est progressive et contribue à des niveaux variables de résistance aux différentes bêta-lactamines.

Résistance aux macrolides

La résistance des pneumocoques aux macrolides (comme la clarithromycine ou l'azithromycine) repose principalement sur deux mécanismes.

Modifications de la cible : la méthylation de l'ARN ribosomal (gène *erm*)

Le gène *erm* code pour une enzyme, une méthyltransférase, qui méthyle le plus souvent l'adénine en position 2058 dans le domaine V de la sous-unité 23S du ribosome. Cette méthylation modifie la structure du site de liaison des macrolides, empêchant ces antibiotiques de se fixer correctement au ribosome.

Le résultat est une résistance de haut niveau à toute la classe des macrolides ainsi qu'à d'autres antibiotiques qui se lient à la même région, tels que les lincosamides et les streptogramines B (on parle alors de résistance de type MLS_B : macrolides-lincosamides-streptogramines B).

L'efflux actif (gène *mef*)

Le gène *mef* code pour une protéine d'efflux qui pompe activement les macrolides hors de la cellule bactérienne, diminuant ainsi leur concentration intracellulaire et empêchant l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne.

Cette pompe d'efflux confère une résistance modérée spécifique aux macrolides dont le noyau est constitué de 14 ou 15 atomes (érythromycine et azithromycine), mais n'affecte pas les macrolides dont le noyau est constitué de 16 atomes (spiramycine), ni les lincosamides, ni les streptogramines (on parle alors de résistance de type M : macrolides).

La résistance aux bêta-lactamines et aux macrolides représente un défi thérapeutique croissant, soulignant

l'importance non seulement de surveiller l'évolution de la sensibilité des pneumocoques mais surtout d'utiliser les antibiotiques de manière rationnelle. L'usage fréquent et inapproprié des antibiotiques exerce une pression sélective sur les populations de pneumocoques, favorisant l'émergence de souches résistantes.

La vaccination contre les infections à pneumocoques par des VPC contribue à réduire l'incidence des souches vaccinales résistantes, en diminuant le nombre d'infections et la transmission des souches résistantes au sein des populations [14].

La capacité du pneumocoque à échanger des gènes et à s'adapter rapidement à son environnement est un facteur essentiel à prendre en compte pour comprendre la persistance de ce pathogène malgré les antibiotiques et l'utilisation de vaccins.

- La surconsommation d'antibiotiques a favorisé la sélection de souches résistantes aux macrolides et aux pénicillines.
- Les vaccins conjugués ont considérablement réduit l'incidence des maladies pneumococques invasives et font partie des vaccins qui ont eu l'impact le plus important sur la santé publique même dans les pays développés : mortalité, hospitalisations, nombre de maladies prévenues... [15]. Ils exercent aussi une pression de sélection en réduisant la place occupée par les sérotypes vaccinaux dans le rhinopharynx.
- La surveillance continue des sérotypes circulants et de la résistance aux antibiotiques est cruciale pour apprécier l'ampleur et la nature du remplacement par les sérotypes non vaccinaux.

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

E. Varon déclare des liens d'intérêts pour des participations à des boards et pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

Références

- [1] Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.
- [2] Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia* 2022;14:5.
- [3] Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:288-301.
- [4] Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the Streptococcus pneumoniae: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol* 2019;21:e13077.
- [5] Straume D, Stamsås GA, Håvarstein LS. Natural transformation and genome evolution in Streptococcus pneumoniae. *Infect Genet Evol* 2015;33:371-80.
- [6] Croucher NJ, Harris SR, Fraser C, et al. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *Science* 2011;331:430-4.
- [7] Besteman SB, Bogaert D, Bont L, et al. Interactions between respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae in the pathogenesis of childhood respiratory infections: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2024:S2213-2600(24)00148-6. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00148-6. Online ahead of print.
- [8] Mostowy RJ, Croucher NJ, De Maio N, et al. Pneumococcal Capsule Synthesis Locus cps as Evolutionary Hotspot with Potential to Generate Novel Serotypes by Recombination. *Mol Biol Evol* 2017;34:2537-54.
- [9] Cohen R, Levy C, Varon E. The latest news in France before distribution of third-generation pneumococcal conjugate vaccines. *Infect Dis Now* 2024;54:104937.
- [10] Cohen R, Biscardi S, Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:277-84.
- [11] Cohen R, Levy C, Ouldali N, et al. Invasive Disease Potential of Pneumococcal Serotypes in Children After PCV13 Implementation. *Clin Infect Dis* 2021;72:1453-6.
- [12] Lo SW, Mellor K, Cohen R, et al. Emergence of a multidrug-resistant and virulent Streptococcus pneumoniae lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Microbe* 2022;3:e735-e743.
- [13] Li L, Ma J, Yu Z, et al. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of Streptococcus pneumoniae: An updated review. *Microbiol Res* 2023;266:127221.
- [14] Rybak A, Levy C, Ouldali N, et al. Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: A Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:1020.
- [15] Zhou F, Jatlaoui TC, Leidner AJ, et al. Health and Economic Benefits of Routine Childhood Immunizations in the Era of the Vaccines for Children Program – United States, 1994-2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:682-5.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Spectre des infections pneumococciques chez l'enfant

Spectrum of pneumococcal infections in children

R. Cohen^{a,b,c}, N. Ouldali^{b,d,*}, H. Haas^{b,e}

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire

^d Hôpital Robert-Debré et université Paris VII, 75019 Paris, France

^e Hôpital Princesse-Grace, 98000 Monaco, Monaco

MOTS CLÉS

Infections
pneumococciques ;
Classification ;
Otites ;
Pneumonies ;
Bactériémies
occultes ;
Méningites

Résumé

Les infections à pneumocoques couvrent un large éventail de maladies variant selon le site de l'infection et la gravité. Elles sont classées en deux catégories : les infections invasives (comme les méningites, les bactériémies) et les infections non invasives (comme les otites). Les pneumocoques sont par ailleurs des hôtes normaux du microbiote rhinopharyngé des jeunes enfants (6 mois à 6 ans), et sur une période d'un an, presque 100 % des enfants en sont porteurs, le portage étant favorisé par les infections respiratoires et la vie en collectivité. Cet article s'attache à décrire quatre des pathologies pneumococciques les plus fréquentes : les otites moyennes aiguës, les pneumonies, les bactériémies occultes et les méningites.

© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Pneumococcal
infections;
Classification;
Otitis;
Pneumonia;
Occult bacteremia;
Meningitis

Abstract

Pneumococcal infections cover a wide range of diseases, depending on the site of infection and severity. They are classified into two categories: invasive (such as meningitis or bacteremia) and non-invasive infections (such as otitis media). In other hand, pneumococci are normal hosts of the nasopharyngeal microbiota of young children (6 months to 6 years), and over a full year almost 100% of children are carriers, with carriage favored by respiratory infections and life in the community. This article describes four of the most common pneumococcal diseases: acute otitis media, pneumonia, occult bacteremia and meningitis.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS.

*Auteur correspondant : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : naim.ouldali@aphp.fr (N. Ouldali).

Introduction

Les infections à pneumocoques couvrent un large éventail de maladies, variant selon le site de l'infection et la gravité. On les classe généralement en deux catégories : les infections invasives et les infections non invasives (ou muqueuses) :

- les infections invasives à pneumocoques (IIP) touchent des parties de l'organisme normalement stériles et sont généralement graves. Parmi elles, on retrouve les pneumonies bactériémiques, les pleuropneumopathies, les méningites, les bactériémies sans point d'appel (bactériémies occultes) ainsi que des infections ostéoarticulaires, des mastoïdites (le pneumocoque en est le premier germe responsable), des ethmoïdites, des dermo-hypodermes, des péritonites primitives et des péricardites ;
- les infections non invasives (INIP) se limitent à des zones qui ne sont pas stériles et sont souvent moins graves. Elles incluent les otites moyennes aiguës, les pneumonies non bactériémiques, les sinusites, les conjonctivites et, plus rarement, les bronchites bactériennes.

Cette classification, bien que pratique, est simplificatrice. Par exemple, une pneumonie non bactériémique peut être grave et mettre en jeu le pronostic vital. Elle peut être classée ainsi, uniquement parce que les hémocultures n'ont pas été réalisées, ou bien avec des volumes de sang insuffisants. De plus, un même patient peut présenter à la fois une INIP et une IIP, en particulier si le diagnostic ou le traitement ont été tardifs.

L'ensemble du portage et des pathologies à pneumocoques peut se résumer sous forme d'un iceberg (Fig. 1).

Certaines souches de pneumocoques, appartenant à des sérotypes spécifiques produisant des neuraminidases (comme le sérotype 19A), peuvent aussi provoquer un syndrome hémolytique et urémique.

Il est essentiel de garder à l'esprit que les pneumocoques sont des hôtes normaux du microbiote rhinopharyngé chez les jeunes enfants, particulièrement entre 6 mois et 6 ans [1]. À un moment donné, environ 30 % des enfants hébergent des pneumocoques dans leur rhinopharynx, et sur une année entière, presque 100 % des enfants en seront porteurs. Le portage est souvent favorisé par les infections respiratoires virales ou la vie en collectivité (crèches, écoles, familles nombreuses...).

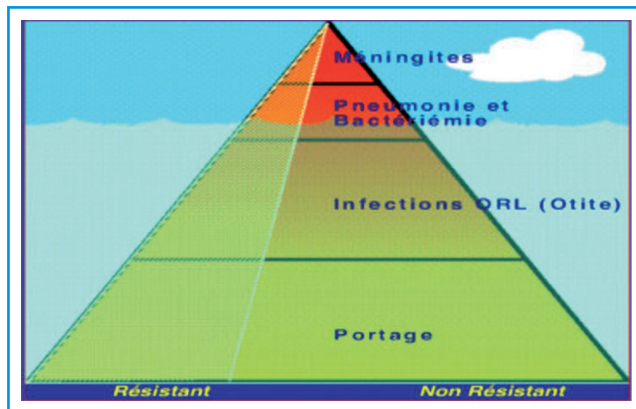


Figure 1. Iceberg des infections à pneumocoque chez l'enfant (d'après R. Cohen).

Nous allons décrire plus en détail quatre pathologies pneumococciques phares :

- les otites : elles représentent, et de loin, l'infection pneumococcique la plus fréquente ;
- les pneumonies : cette pathologie a donné son nom au pneumocoque, bactérie isolée pour la première fois dans le tissu pleuropulmonaire chez un jeune adulte souffrant de pneumonie. Dans les pays pauvres, les pneumonies à pneumocoques sont une cause majeure de mortalité infantile ;
- les bactériémies occultes (sans point d'appel) : fréquentes chez les enfants de 3 à 30 mois, à condition que des efforts de diagnostic appropriés soient mis en œuvre ;
- les méningites : pathologie rare mais redoutable, même dans les pays développés, avec un risque important de décès et de séquelles graves.

Les otites moyennes aiguës

Avant l'introduction des vaccins conjugués, les pneumocoques représentaient la principale cause des otites bactériennes [2]. Ces otites avaient des caractéristiques cliniques distinctes par rapport à celles causées par *Hæmophilus influenzae*, l'autre bactérie fréquemment impliquée dans les otites [2,3,4].

Comparées à celles induites par *H. influenzae*, les otites à pneumocoques :

- affectaient des enfants légèrement plus jeunes ;
- étaient souvent associées à de la fièvre (> 38,4 °C) et étaient plus douloureuses ;
- se compliquaient plus fréquemment par des mastoïdites ou des bactériémies.

De plus, les pneumocoques étaient plus souvent impliqués dans les premières otites que dans les otites récidivantes.

Les vaccins pneumococciques conjugués (VPC) ont profondément modifié le profil des otites.

- Dans les études pré-AMM (autorisation de mise sur le marché), comparant des enfants vaccinés par VPC à des enfants contrôles, la réduction de l'incidence des otites était modeste (6 à 8 %) [6,7]. Cependant, une augmentation de la proportion des otites à *Hæmophilus influenzae* a été observée, tandis que les sérotypes vaccinaux de pneumocoques ont quasiment disparu, remplacés en grande partie par des sérotypes non vaccinaux (Kaiser, Eskola).
- Sur le terrain (*effectiveness*), l'efficacité a été beaucoup plus marquée, avec une réduction d'environ 20 %, notamment pour les otites récidivantes.

L'hypothèse avancée est que les vaccins, en prévenant les premières otites, réduisent le risque d'otites récidivantes à *H. influenzae* ou polymicrobiennes [4]. Cette réduction des otites a également contribué à la baisse de la consommation d'antibiotiques observée depuis les années 2000 [5].

Les pneumonies

Le pneumocoque est considéré comme la première cause bactérienne des pneumonies chez l'enfant. Cependant, même

en utilisant toutes les techniques diagnostiques disponibles (hémocultures, PCR...), il est difficile de confirmer microbiologiquement l'implication de cette bactérie dans plus de 10 % des cas (même pour les formes les plus graves) [8]. C'est l'introduction des VPC7-valents puis 13-valents qui a permis d'estimer la contribution du pneumocoque à au moins 30 % des pneumonies confirmées radiologiquement et vues aux urgences pédiatriques [9,10].

C'est certainement sur les pneumonies bactériémiques, les pleuropneumopathies et les pneumonies graves que l'implémentation du VPC13-valent a eu le plus d'impact.

Le rôle du pneumocoque est d'autant plus probable dans les pneumonies lorsque les marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP et/ou PCT) sont élevés, que la pneumonie est grave ou qu'il s'agit d'une pleuropneumopathie [9].

En pratique, le diagnostic de pneumonie bactérienne repose sur un contexte clinique, des images radiologiques ou échographiques. Schématiquement :

- le tableau clinique peut être très évocateur, surtout chez les grands enfants, avec fièvre élevée, toux, tachypnée, crépitations unilatérales, voire douleur thoracique. Dans ce cas, l'imagerie n'est pas toujours nécessaire ;
- dans les cas moins caractéristiques, l'imagerie s'impose. Chez les nourrissons fébriles sans point d'appel évident mais avec des marqueurs biologiques en faveur d'une infection bactérienne, une imagerie pulmonaire est nécessaire, au même titre qu'une bandelette urinaire pour exclure une pyélonéphrite ;
- la toux fébrile est une source majeure d'incertitude diagnostique et de prescriptions d'antibiotiques inutiles. Certains pays d'Europe du Nord utilisent la CRP en micro-méthode pour mieux différencier les pneumonies bactériennes des autres pathologies. Une CRP basse (< 30 mg/l), à condition de ne pas la pratiquer trop tôt après l'apparition de la fièvre, c'est-à-dire moins de 24 heures, rend improbable le diagnostic de pneumonie. Une CRP élevée (> 100 mg/l) peut justifier l'antibiothérapie et/ou l'imagerie [11].

La radiologie est considérée comme nécessaire au diagnostic de pneumonie dans de nombreuses recommandations et notamment en France. Cependant, sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas parfaites (environ 90 % pour les deux). Surtout, elle n'est pas toujours disponible dans des délais compatibles avec la prise en charge des patients, a un coût, expose à des rayons X et l'image radiologique peut être absente dans les premières 24 heures.

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études ont démontré l'intérêt de l'échographie pulmonaire. Ses performances diagnostiques sont comparables à celle de la radio ; elle est non irradiante, relativement rapide à pratiquer (quelques minutes) et peut être réalisée par le clinicien qui reçoit l'enfant [12]. De plus, la formation permettant aux cliniciens d'être performants ne nécessite que quelques heures et les appareils d'échographie permettant de réaliser ce type d'examen sont de plus en plus abordables et de faible encombrement.

Nous pensons que le diagnostic de pneumonie à pneumocoque ne devrait reposer, le plus souvent en pratique, que sur un syndrome clinique, la CRP et l'échographie.

Les bactériémies occultes

Avant l'implémentation des vaccins conjugués contre le pneumocoque, il n'était pas rare, lorsqu'une hémoculture était réalisée chez des enfants fébriles (> 39 °C), âgés entre 6 et 30 mois, que l'on retrouve un pneumocoque (2 à 5 % des cas) [13]. Ces enfants paraissaient en bon état général, n'avaient aucun point d'appel si ce n'est une rhinopharyngite. Le terme de « bactériémie occulte » ou de « bactériémie bénigne » était utilisé. Bénigne car beaucoup de ces patients guérissaient spontanément, beaucoup mais pas toutes, si bien qu'il était conseillé de les traiter par la ceftriaxone. Les pneumocoques étaient responsables de plus de 80 % des bactériémies occultes dans cette tranche d'âge. L'avènement des VPC a réduit de façon importante cette pathologie minimisant l'intérêt des hémocultures chez les enfants fébriles en bon état général et sans point d'appel [14]. Néanmoins, un tiers au moins des infections invasives à pneumocoques demeurent des bactériémies occultes.

Méningites

Les méningites à pneumocoques sont les plus fréquentes des méningites bactériennes avant l'âge de 1 an, et demeurent la deuxième cause des méningites après cet âge [15]. Le plus souvent, elles apparaissent au cours d'une bactériémie à pneumocoque, les bactéries passant dans le liquide céphalorachidien par les plexus choroïdes [16,17]. Cependant, un passage direct de la flore rhinopharyngée vers le liquide cérébrospinal est parfois en cause, notamment en cas de brèche méningée et d'implant cochléaire. Les VPC étant plus efficaces sur les IIP impliquant une bactériémie que sur le portage, leur impact, dans ces cas, sur les méningites, est moins marqué que pour les autres infections invasives.

Les méningites à pneumocoques sont certainement les plus graves des méningites bactériennes. En dehors des purpura fulminans, elles entraînent davantage de mortalité et surtout plus de séquelles neurologiques graves que les méningites à méningocoques ou à *H. influenzae* sérotype B.

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

N. Ouldali déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant et d'auditeur (Pfizer, MSD, GSK et Sanofi).

H. Haas déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (MSD et Pfizer) ; pour des participations à des boards (MSD et Pfizer) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (MSD).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

Références

- [1] Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.
- [2] Howie VM, Ploussard JH, Lester RL Jr. Otitis media: a clinical and bacteriological correlation. *Pediatrics* 1970;45:29-35.
- [3] Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*. 2016 Apr;16(4):480-92.
- [4] Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, Cohen R. First otitis media and pneumococcal conjugate vaccine serotypes in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:e351-e352.
- [5] Trinh NTH, Bruckner TA, Lemaitre M, et al. Association between National Treatment Guidelines for Upper Respiratory Tract Infections and Outpatient Pediatric Antibiotic Use in France: An Interrupted Time-Series Analysis. *J Pediatr* 2020;216:88-94.
- [6] Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
- [7] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal-conjugate vaccine against acute otitis media. Finnish Otitis Media Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- [8] Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet* 2019;394(10200):757-779. Epub 2019 Jun 27. Erratum in: *Lancet* 2019;394:736.
- [9] Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:918-24.
- [10] Ouldali N, Levy C, Minodier P, et al. Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children. *JAMA Pediatr* 2019;173:362-70.
- [11] Jung C, Wang X, Levy C, et al. Impact of C-reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescriptions for children and adults with suspected respiratory tract infections in primary care – Author's response. *Clin Microbiol Infect* 2024; doi: 10.1016/j.cmi.2024.09.032. Online ahead of print.
- [12] Yan JH, Yu N, Wang YH, et al. Lung ultrasound vs chest radiography in the diagnosis of children pneumonia: Systematic evidence. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23671.
- [13] Alpern ER, Alessandrini EA, McGowan KL, et al. Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteremia. *Pediatrics* 2001;108:E23.
- [14] Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2009;16:220-5.
- [15] Rybak A, Ouldali N, Varon E, et al. French Pediatric Meningitis Network. Vaccine-preventable Pediatric Acute Bacterial Meningitis in France: A Time Series Analysis of a 19-Year Prospective National Surveillance Network. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43:74-83.
- [16] Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2022;2:721-36.
- [17] Woehrle B, Klein M, Grandgirard D, et al. Bacterial meningitis: current therapy and possible future treatment options. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2011;9:1053-65.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Intérêt de la surveillance des pneumocoques dans le microbiote rhinopharyngé

Interest of pneumococcal monitoring in the rhinopharyngeal microbiota

R. Cohen^{a,b,c,d}, C. Levy^{a,b,c,d,*}, N. Ouldali^{a,b,e},
S. Bonacorsi^{a,b,e}, E. Varon^{a,b,f}

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire

^d Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

^e Hôpital Robert-Debré et université Paris VII, 75019 Paris, France

^f Centre national de référence des pneumocoques, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, Créteil, France

MOTS CLÉS

Microbiote
rhinopharyngé ;
Pneumocoque ;
Évolution
du portage ;
Impact de
la vaccination

Résumé

Le microbiote rhinopharyngé représente un écosystème complexe, composé de plusieurs centaines d'espèces bactériennes, dont cinq d'entre elles sont fréquemment associées aux infections pédiatriques : *Streptococcus pneumoniae* (Sp), *Hæmophilus influenzae* (Hi), *Moraxella catarrhalis* (Mc), *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* (SA), et seront abordées ici.

L'introduction des vaccins conjugués contre les pneumocoques a cependant constitué une véritable révolution écologique au sein du microbiote des voies respiratoires, modifiant le portage des pneumocoques, provoquant un remplacement des sérotypes vaccinaux par d'autres sérotypes moins pathogènes ainsi qu'une baisse des infections invasives et non invasives.

L'impact des programmes de vaccination avec les vaccins conjugués sur le portage chez des enfants sains et des enfants porteurs d'otite moyenne aiguë sont rapportés ici à travers une étude portant sur plus de 20 000 enfants, au cours de ces 25 dernières années.

© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS.

*Auteur correspondant : ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : corinne.levy@activ-france.fr (C. Levy).

KEYWORDS

Nasopharyngeal microbiota;
Pneumococcus;
Evolution of carriage;
Impact of vaccination

Abstract

The nasopharyngeal microbiota represents a complex ecosystem made up of several hundred bacterial species, five of which are frequently associated with paediatric infections: *Streptococcus pneumoniae* (Sp), *Hæmophilus influenzae* (Hi), *Moraxella catarrhalis* (Mc), *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* (SA), and will be discussed here.

The introduction of pneumococcal conjugate vaccines, however, represented a veritable ecological revolution in the respiratory tract microbiota, altering the carriage of pneumococci, causing vaccine serotypes to be replaced by other, less pathogenic serotypes, and reducing both invasive and non-invasive infections.

The impact of vaccination programs with conjugate vaccines, carriage in healthy children and in children with acute otitis media are reported here through a study of over 20,000 children over the past 25 years.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Le microbiote rhinopharyngé représente un écosystème complexe, composé de plusieurs centaines d'espèces bactériennes, dont la plupart sont non cultivables et ne peuvent être identifiées que par des techniques de biologie moléculaire. Parmi toutes ces espèces, cinq sont fréquemment associées aux infections pédiatriques : *Streptococcus pneumoniae* (Sp), *Hæmophilus influenzae* (Hi), *Moraxella catarrhalis* (Mc), *Streptococcus pyogenes* (streptocoque du groupe A ou SGA), et *Staphylococcus aureus* (SA). Depuis le début des années 1990, notre groupe de recherche (ACTIV) a mené de nombreuses études sur le microbiote rhinopharyngé d'enfants malades et de témoins, incluant plusieurs dizaines de milliers de patients, ce qui a abouti à une trentaine de publications internationales [1-11]. Initialement, ces études avaient pour objectif de suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques de ces espèces bactériennes, en particulier les pneumocoques, d'évaluer les changements dans la composition du microbiote rhinopharyngé en fonction de divers facteurs (âge, mode de garde, pathologie...), et d'analyser l'impact de l'antibiothérapie [1,3].

Dès le début des années 2000, avec le soutien de Wyeth, puis de Pfizer, l'objectif principal est devenu l'évaluation de l'impact des programmes de vaccination utilisant des vaccins conjugués contre le pneumocoque (VPC) sur ce microbiote, tant chez des témoins que chez des patients souffrant d'otite moyenne aiguë [8]. Cette étude, unique dans le monde, a inclus, en 25 ans, plus de 20 000 enfants, contribuant ainsi largement à l'avancée des connaissances dans ce domaine [1,2,4-11].

Autres espèces d'intérêt que le pneumocoque

Avant de se concentrer sur le portage du pneumocoque, thème principal de ce numéro supplémentaire du journal, quelques mots sur les quatre autres espèces d'intérêt :

Hæmophilus influenzae

Avant la généralisation du vaccin contre *H. influenzae* de sérotype b (Hib), cette bactérie encapsulée possédait un important pouvoir pathogène, étant à l'origine de pathologies graves : méningites bactériennes, épiglottites, pneumonies, bactériémies, dermohypodermites et arthrites, notamment chez les enfants de moins de 5 ans. *H. influenzae* sérotype b était retrouvé dans le rhinopharynx des jeunes enfants dans 2 à 5 % des cas. Il a pratiquement disparu du portage et de la pathologie ; seuls subsistent d'autres sérotypes (a, c, d, e, f), moins pathogènes, et surtout des *H. influenzae* non typables (HINT). Dans les études transversales, 20 à 50 % des jeunes enfants portent des HINT à un moment donné [6]. Dans les études longitudinales menées sur une à deux années, la quasi-totalité des enfants (100 %) hébergent des HINT. Ces derniers causent essentiellement des pathologies non invasives, telles que les otites, sinusites, conjonctivites, et surinfections bronchiques, et sont rarement responsables de pathologies invasives, généralement en cas de déficit immunitaire ou de brèche méningée lors de méningite. Les facteurs associés à un portage élevé des HINT peuvent être divisés en deux groupes :

- ceux associés également à celui des pneumocoques ou de *M. catarrhalis* : otites moyennes aiguës (OMA), infections virales des voies aériennes supérieures, vie en collectivité, fratries nombreuses, saison hivernale, etc. [12,13] ;
- ceux associés spécifiquement au portage des HINT : conjonctivites, syndromes otite-conjonctivite, otites peu symptomatiques et récurrentes [7,12,14].

Les vaccinations avec les VPC7 puis VPC13 ont globalement eu peu d'impact sur le portage des HINT. Dans certaines études, aucun effet n'a été observé, tandis que, dans d'autres, une augmentation modeste a été constatée. Certains sérotypes de pneumocoques sont rarement associés aux HINT, alors que d'autres le sont plus fréquemment [6,7,13].

Moraxella catarrhalis

M. catarrhalis est la moins pathogène des cinq espèces bactériennes citées. Elle est fréquemment retrouvée en portage,

avec une prévalence similaire à celle du pneumocoque ou du HINT (20 à 50 % des enfants) [3,8]. Elle est presque exclusivement impliquée dans des pathologies non invasives (otites, sinusites, surinfections bronchiques), et souvent en association avec d'autres pathogènes [15]. Lorsqu'elle est isolée seule, le taux de guérison spontané sans antibiotiques est très élevé. *M. catarrhalis* est exceptionnellement responsable de pathologies invasives, souvent révélatrices d'un déficit immunitaire ou d'une brèche méningée en cas de méningite. La vaccination avec les VPC7 puis VPC13 n'a eu aucun impact notable sur son portage.

Streptococcus pyogenes

Bien que SGA soit un hôte fréquent de l'oropharynx chez les enfants de 3 à 10 ans (environ 10 % des enfants sains et 40 % des patients présentant une angine ont une culture positive à SGA), il est rarement retrouvé dans les prélèvements nasopharyngés des nourrissons [16]. Lors du pic épidémique 2022-2023 d'infections invasives et non invasives à SGA, suite à la levée des mesures d'hygiène imposées par la pandémie de COVID-19, environ 10 % des nourrissons atteints d'OMA étaient porteurs de cette bactérie, ce qui est très inhabituel [16]. Le SGA est capable de provoquer un large éventail d'infections, allant des angines aux infections invasives, dont un tiers surviennent chez des enfants de moins de 3 ans.

Staphylococcus aureus

SA est rarement impliqué dans les infections respiratoires, mais il est responsable de nombreuses infections cutanées ou invasives. L'une de ses niches écologiques est le rhinopharynx et plus particulièrement les fosses nasales antérieures. Une corrélation inverse existe entre le portage de SA et celui des pneumocoques, des HINT et de *M. catarrhalis* : plus un enfant est porteur d'une de ces trois espèces, moins il est porteur de SA [8,17]. Ainsi, les enfants plus âgés portent plus fréquemment SA que les nourrissons. Lors de l'introduction initiale du VPC7, des inquiétudes ont surgi quant à une possible augmentation du portage de SA, corrélée à la diminution du portage de pneumocoques, ce qui aurait pu expliquer l'augmentation des infections à SA résistant à la méticilline dans les années 2000. Toutefois, cette hypothèse n'a pas été confirmée [17].

Pneumocoques

Le rhinopharynx de l'homme, en particulier celui du nourrisson et du jeune enfant, est la niche écologique des pneumocoques. La méthode optimale pour l'étudier consiste à effectuer des prélèvements nasopharyngés profonds ou semi-profonds, ce que nous avons réalisé depuis 30 ans [1]. Nous aborderons successivement le portage des pneumocoques chez l'enfant sain, chez ceux présentant des otites moyennes aiguës ou des infections respiratoires, et enfin l'impact des vaccins conjugués.

Portage du pneumocoque chez l'enfant sain

À la naissance, les enfants ne portent pas de pneumocoque. Le portage augmente progressivement au cours des premiers mois de vie avec la socialisation, atteignant un pic entre 6 mois et 2 ans [1,8]. Ce taux reste relativement stable jusqu'à l'âge de 6-7 ans, puis diminue progressivement. Dans les pays en développement, le taux de portage peut atteindre jusqu'à 80 % dans des conditions socio-économiques défavorables, tandis qu'il reste autour de 15 à 30 % chez les nourrissons dans des environnements favorisés. Avant l'implémentation des VPC, les sérotypes retrouvés en portage étaient majoritairement dits « infantiles » : 6B, 9V, 14, 19F, 19A, 23F [18]. Ces sérotypes, qui colonisent durablement le rhinopharynx, représentaient 60 à 80 % des souches en portage dans les pays développés et étaient également responsables de la majorité des infections invasives.

Portage chez l'enfant présentant des OMA ou d'autres infections respiratoires

Chez ces patients, le taux de portage de pneumocoques est multiplié par deux avec une distribution sérotypique similaire. L'intérêt de ces prélèvements réside dans l'obtention de nombreuses souches à partir d'un échantillon plus réduit de patients. La probabilité de portage est particulièrement élevée (jusqu'à 70 %) chez les enfants souffrant d'OMA fébrile et douloureuse, population majoritairement incluse dans nos études [3,18].

Impact des vaccins conjugués contre le pneumocoque (VPC)

Alors que les vaccins polysaccharidiques, dont l'efficacité était modeste, n'avaient aucun impact significatif sur la flore rhinopharyngée, l'introduction des vaccins conjugués contre le pneumocoque a constitué une véritable révolution écologique pour le microbiote des voies respiratoires, comparable en ampleur à l'avènement de l'antibiothérapie. Pour réduire le portage du pneumocoque, une immunogénicité supérieure est requise par rapport à celle nécessaire pour prévenir les infections invasives.

La figure 1 illustre l'évolution du portage de pneumocoques chez les enfants présentant des otites moyennes aiguës (OMA) fébriles et douloureuses, en distinguant le portage global, celui des sérotypes inclus dans le VPC7, les sérotypes additionnels introduits avec le VPC13, et les sérotypes non vaccinaux. On observe une diminution modeste du portage global des pneumocoques, mais une baisse drastique des sérotypes vaccinaux, qui ont en grande partie été remplacés par des sérotypes non vaccinaux. Si la baisse des infections invasives et non invasives à pneumocoque est bien plus importante, c'est parce que globalement les sérotypes de remplacement sont moins pathogènes.

La figure 2 montre la persistance de trois sérotypes vaccinaux encore détectés en portage, 15 ans après l'introduction du VPC13.

Enfin, la figure 3 présente l'émergence des principaux sérotypes non inclus dans le VPC13.

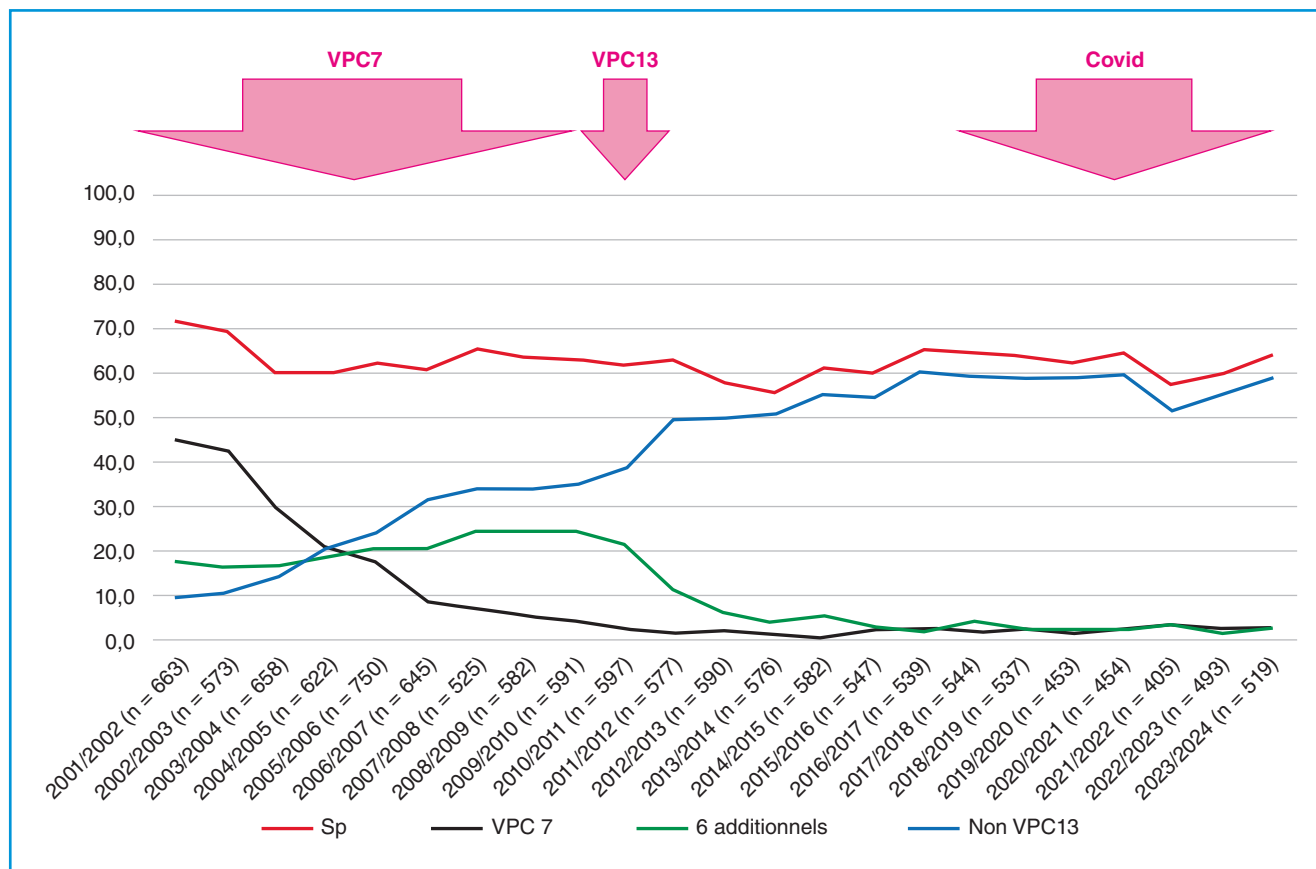


Figure 1. Évolution du portage de pneumocoques, des sérotypes du VPC7, des sérotypes additionnels du VPC13 et les sérotypes non contenus dans le VPC13 chez les enfants présentant des otites moyennes aiguës fébriles et douloureuses entre 2001 et 2024.

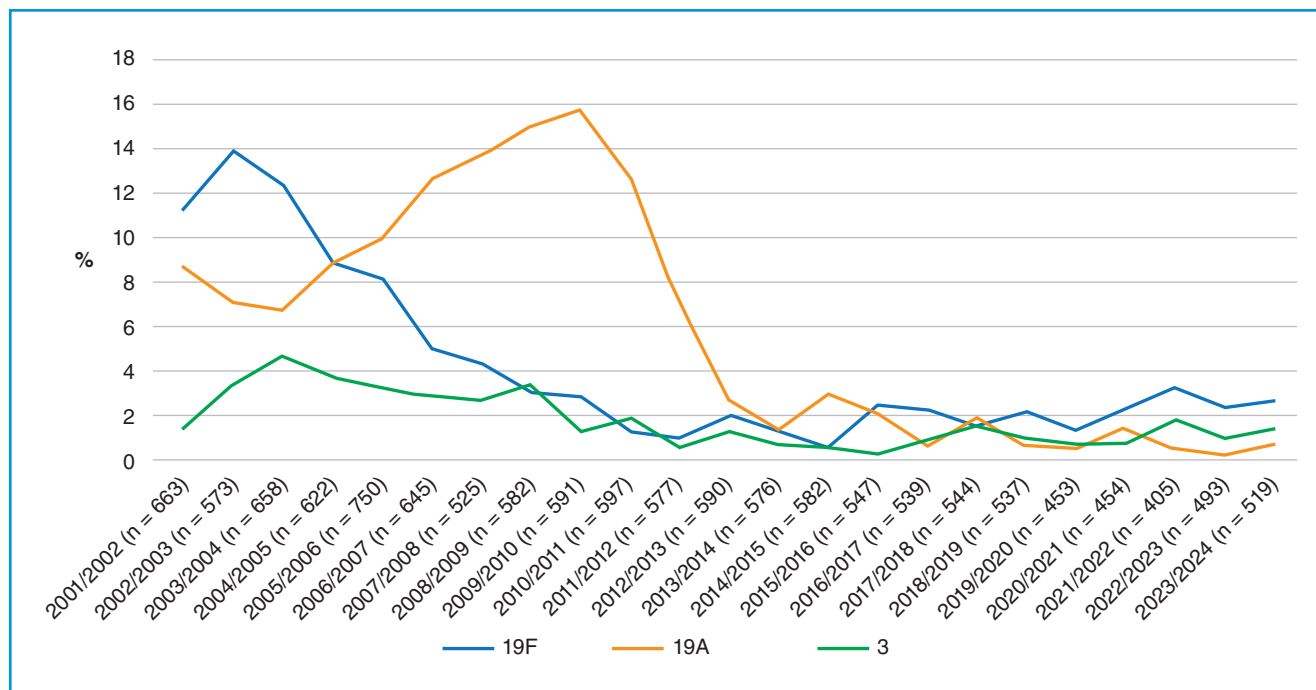


Figure 2. Évolution du portage des sérotypes 3, 19A et 19F chez les enfants présentant des otites moyennes aiguës fébriles et douloureuses entre 2001 et 2024.

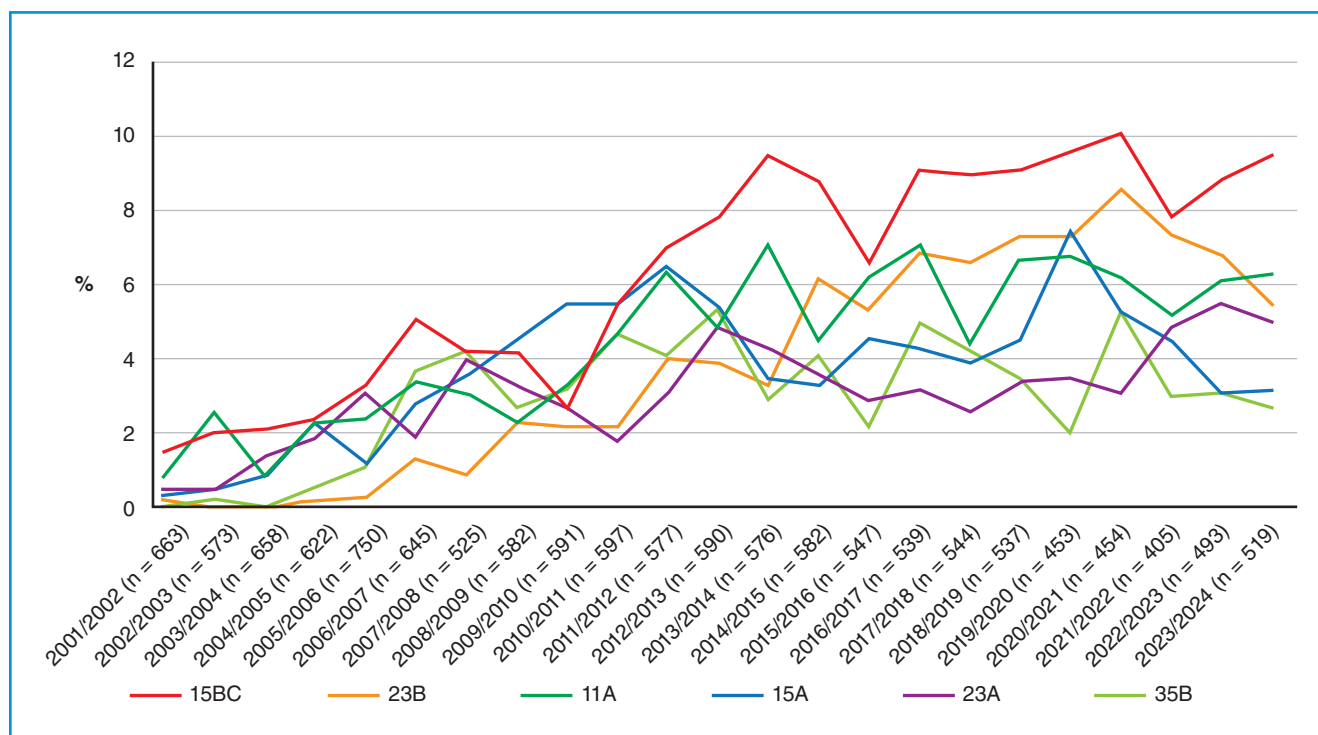


Figure 3. Principaux sérotypes (15BC, 23B, 11A, 15A, 23A, 35B) non inclus dans le VPC13 chez les enfants présentant des otites moyennes aiguës fébriles et douloureuses entre 2001 et 2024.

Après l'implémentation du VPC7, qui ciblait les sérotypes 3, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, la majorité des sérotypes inclus dans le vaccin a pratiquement disparu, à l'exception notable du sérotype 19F. Ce dernier est un exemple de l'effet de groupe des vaccins conjugués, permettant indirectement l'émergence d'autres sérotypes, notamment le 19A et le 7F, qui sont devenus prédominants dans le portage et les infections invasives. Il est important de noter que la protection conférée par le sérotype 6B inclus dans le vaccin s'étendait également au sérotype 6A, mais ce n'était pas le cas pour le sérotype 19F, ce qui a facilité l'émergence du sérotype 19A, devenu prévalent.

Le VPC13, en intégrant les sérotypes supplémentaires 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A, a eu un effet comparable, réduisant significativement le portage des sérotypes vaccinaux (Fig. 1). Il a également eu un impact majeur sur le sérotype 6C, grâce à la protection croisée offerte par les anticorps dirigés contre le sérotype 6A. Aujourd'hui, seuls trois sérotypes vaccinaux sont encore portés, mais à des niveaux bien inférieurs à ceux observés avant la vaccination : les sérotypes 19F, 19A, et 3 (Fig. 2). Ce sont également ces trois sérotypes qui demeurent les plus fréquemment retrouvés dans les infections invasives chez les enfants vaccinés et les adultes non vaccinés. Les sérotypes prédominants actuellement sont les 15BC, 23B, 11A, 15A, 23A, et 35B (Fig. 3).

Enfin, la réduction du portage des sérotypes résistants aux antibiotiques, suite à l'implémentation des VPC, s'est accompagnée d'une diminution des résistances à la pénicilline et aux macrolides, due à la réduction des souches exposées fréquemment aux antibiotiques.

Si les mesures d'hygiène imposées par le COVID ont beaucoup diminué l'incidence des infections à pneumocoque, ces mesures ont peu affecté le portage de cette espèce, suggérant un rôle important des épidémies virales dans la genèse des infections pneumococques.

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

C. Levy déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant et d'auditeur (MSD et Pfizer) et pour des versements substantiels au budget de l'institution ACTIV dont elle est responsable (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

N. Ouldali déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant et d'auditeur (Pfizer, MSD, GSK et Sanofi).

S. Bonacorsi : aucun.

E. Varon déclare des liens d'intérêts pour des participations à des boards et pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

Références

- [1] Cohen R, Levy C, de La Rocque F, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1001-7.
- [2] Rybak A, Levy C, Ouldali N, et al. Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: A Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:1020.
- [3] Varon E, Levy C, De La Rocque F, et al. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2000;31:477-481.
- [4] Cohen R, Bingen E, Levy C, et al. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis* 2012;12:52.
- [5] Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:297-301.
- [6] Angoulvant F, Cohen R, Doit C, et al. Trends in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *BMC Infect Dis* 2015;15:236.
- [7] Caeymaex L, Varon E, Levy C, et al. Characteristics and outcomes of acute otitis media in children carrying streptococcus pneumoniae or haemophilus influenzae in their nasopharynx as a single otopathogen after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:533-6.
- [8] Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. [Nasopharyngeal carriage of children 6 to 60 months during the implementation of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine]. *Arch Pediatr* 2012;19:1132-9.
- [9] Cohen R, Levy C, Bonnet E, et al. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine* 2010;28:6114-21.
- [10] Cohen R, Varon E, Doit C, et al. A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine* 2015;33:5118-26.
- [11] Rybak A, Levy C, Bonacorsi S, et al. Antibiotic Resistance of Potential Otopathogens Isolated From Nasopharyngeal Flora of Children With Acute Otitis Media Before, During and After Pneumococcal Conjugate Vaccines Implementation. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:e72-e78.
- [12] Dagan R, Pelton S, Bakaletz L, et al. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis* 2016;16:480-92.
- [13] Assad Z, Cohen R, Varon E, et al. Antibiotic Resistance of *Haemophilus influenzae* in Nasopharyngeal Carriage of Children with Acute Otitis Media and in Middle Ear Fluid from Otorrhea. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:1605.
- [14] Bingen E, Cohen R, Jourenkova N, et al. Epidemiologic study of conjunctivitis-otitis syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:731-2.
- [15] Levy C, Varon E, Bidet P, et al. Otorrhea bacterial profile, epidemiology before widespread use of the third-generation pneumococcal conjugate vaccine in French children, a prospective study from 2015 to 2023. *Infect Dis Now* 2023;53:104738.
- [16] Cohen R, Bidet P, Varon E, et al. Unprecedentedly high rates of Group A *Streptococcus* nasopharyngeal carriage in infants and toddlers in France, 2022-2023. *Infect Dis Now* 2023;53:104720.
- [17] Cohen R, Levy C, Thollot F, et al. Pneumococcal conjugate vaccine does not influence *Staphylococcus aureus* carriage in young children with acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2007;45:1583-7.
- [18] Cohen R, Bingen E, Varon E, et al. Change in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* resulting from antibiotic therapy for acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:555-60.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Pouvoir pathogène, variation du spectre des infections pneumococciques et interactions virus-bactéries en fonction du sérotype

Pathogenicity, variation in the spectrum of pneumococcal infections and virus-bacteria interactions depending on serotype

R. Cohen^{a,b,c,d}, C. Levy^{a,b,c,d,*}, E. Varon^{a,b,d,e}

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire, France

^d Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

^e Centre national de référence des pneumocoques, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, Créteil, France

MOTS CLÉS

Pneumococcus ;
Sérotype ;
Pouvoir pathogène ;
Interactions virus-
bactéries

Résumé

Tous les sérotypes de pneumocoque peuvent être retrouvés aussi bien en portage qu'associés à différentes pathologies pneumococciques. Cependant, certains sérotypes sont plus fréquemment observés dans les infections pneumococciques que dans le portage, suggérant une virulence ou un pouvoir pathogène supérieur. Le spectre des maladies induites par chaque sérotype varie considérablement : certains sérotypes sont principalement associés aux pneumonies, tandis que d'autres sont plus fréquemment impliqués dans les méningites ou d'autres infections spécifiques. Les virus respiratoires jouent un rôle crucial dans le déclenchement des infections pneumococciques, particulièrement le virus respiratoire syncytial et les virus de la grippe. Là encore, ces coopérations virus-bactéries varient en fonction des sérotypes et des virus.

© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS.

*Auteur correspondant : ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : corinne.levy@activ-france.fr (C. Levy).

KEYWORDS

Pneumococcus;
Serotype;
Disease potential;
Virus-bacteria
interactions

Abstract

All pneumococcal serotypes can be found both in carriage and various pneumococcal diseases. However, some serotypes are more frequently observed in pneumococcal infections than in carriage, suggesting an higher disease potential. The spectrum of disease induced by each serotype varies considerably: some serotypes are primarily associated with pneumonia, while others are more frequently implicated in meningitis or other specific infections. Respiratory viruses play a crucial role in triggering pneumococcal infections, particularly respiratory syncytial virus and influenza viruses. Once again, virus-bacteria cooperation varies according to serotype and viruses.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Tous les sérotypes de pneumocoque peuvent être retrouvés aussi bien en portage qu'associés à des pathologies pneumococciques diverses. Cependant, certains sérotypes sont plus fréquemment observés dans les infections pneumococciques que dans le portage, suggérant une virulence ou un pouvoir pathogène supérieur. À l'inverse, d'autres sérotypes sont davantage isolés en portage, ce qui pourrait indiquer un potentiel pathogène réduit [1].

Le spectre des maladies induites par chaque sérotype varie considérablement : certains sérotypes sont principalement associés aux pneumonies, tandis que d'autres sont plus fréquemment impliqués dans les méningites ou d'autres infections spécifiques [2].

Les virus respiratoires jouent un rôle crucial dans le déclenchement des infections pneumococciques, le virus respiratoire syncytial (VRS) étant particulièrement impliqué chez les nourrissons et les jeunes enfants, et les virus de la grippe affectant davantage les enfants plus âgés et les adultes [3,4].

Concept de pouvoir pathogène ou Disease Potential (DP)

Le concept de *Disease Potential* (DP) a émergé au début des années 2000, en parallèle à l'introduction des vaccins pneumococciques conjugués (VPC) [1]. Ce concept repose sur les principes suivants :

- un sérotype de pneumocoque plus fréquemment isolé dans des pathologies que dans le portage est considéré comme ayant un DP élevé ;
- à l'inverse, un sérotype plus souvent retrouvé en portage qu'en pathologie invasive est classé comme ayant un DP faible.

Les distinctions de DP nécessitent des différences statistiquement significatives entre les taux de portage et les taux d'infections. La figure 1 montre, après l'implémentation du VPC13-valent, le DP des sérotypes de pneumocoques isolés d'infection invasives chez des jeunes enfants en France [5].

Ce concept est important car les VPC ont montré que les sérotypes vaccinaux étaient éliminés du rhinopharynx des enfants vaccinés, mais rapidement remplacés par

des sérotypes non vaccinaux [6]. Un des objectifs de la vaccination est à la fois de réduire le risque d'infection à pneumocoque et de favoriser le portage de sérotypes à faible DP, ce qui peut contribuer à la sélection des sérotypes inclus dans les nouveaux vaccins.

Le DP présente certaines limites méthodologiques et pratiques :

- il s'applique principalement aux enfants sans pathologie sous-jacente. Chez les enfants présentant des facteurs de risque d'infection à pneumocoque, tous les sérotypes doivent être considérés comme pathogènes [2,7] ;
- les sérotypes à DP faible peuvent devenir pathogènes si leur prévalence en portage est élevée. Le tableau 1 compare le rang des sérotypes dans les infections invasives et le portage [5] ;
- les infections pneumococciques surviennent souvent dans les premières semaines suivant l'acquisition d'un nouveau sérotype [8]. Les sérotypes capables de coloniser de façon prolongée peuvent sembler avoir un faible DP de façon artificielle ;
- le portage des pneumocoques est aussi fréquent entre 6 mois et 6 ans, alors que les infections à pneumocoque sont surtout fréquentes dans les deux premières années de vie, la maturation du système immunitaire réduisant le DP pour chaque sérotype ;
- au sein même d'un sérotype, certaines souches peuvent être plus ou moins pathogènes en fonction de leur profil génétique [6].

Une étude israélienne a montré que, dans des cas d'otite moyenne aiguë, certains sérotypes isolés de pus d'oreille sont distincts de ceux trouvés dans le rhinopharynx [9].

Spectre des maladies selon le sérotype

Chaque sérotype présente un profil d'infection spécifique [2]. Le tableau 2 présente le spectre des maladies associées aux principaux sérotypes vaccinaux. Deux ou trois exemples illustrent particulièrement bien cette variabilité : le sérotype 1 est principalement responsable de pneumonies avec bactériémie, indépendamment de l'âge. Les sérotypes 6B ou 6A sont associés préférentiellement aux méningites, tandis que d'autres, comme les sérotypes 19A ou 23F, présentent un profil plus équilibré d'infections [2].

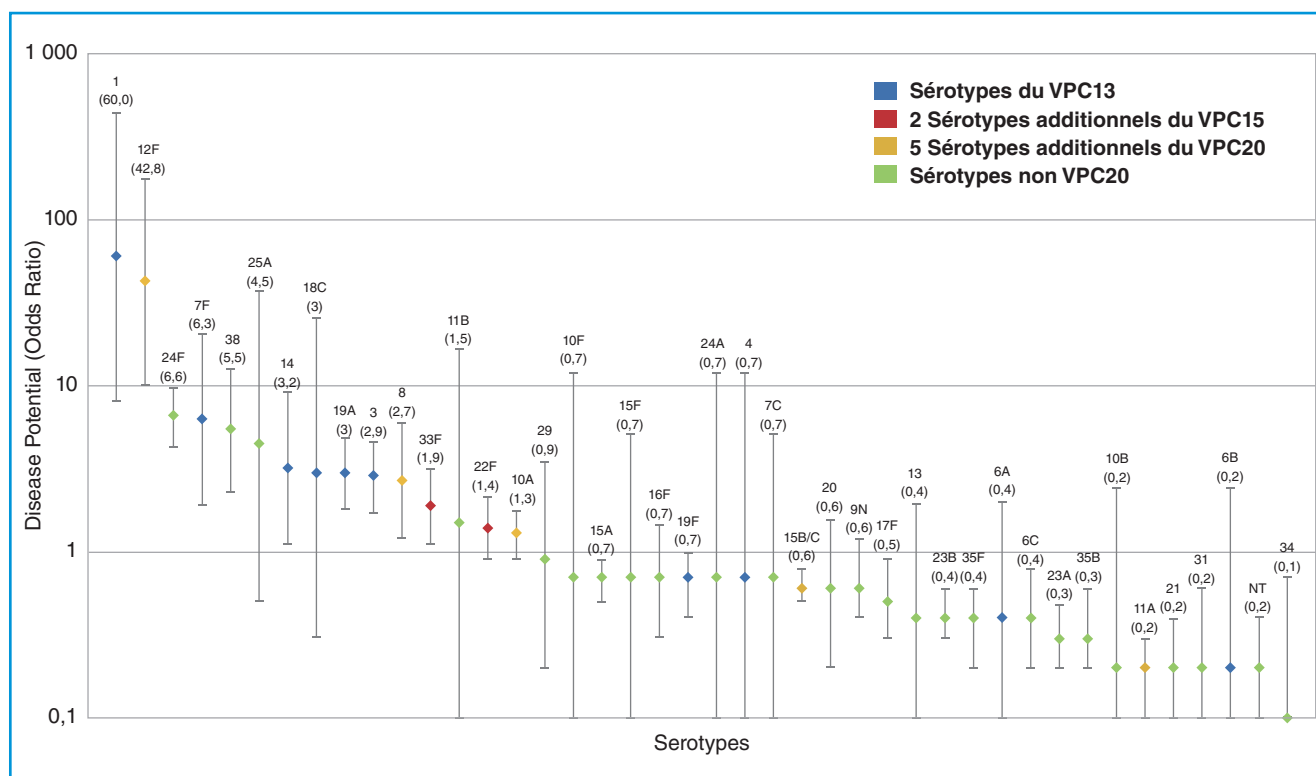


Figure 1. Disease Potential des sérotypes après l'implémentation du VPC13 chez des jeunes enfants en France [5].

Tableau 1 Distribution des sérotypes et leur rang dans les infections invasives à pneumocoque (IIP) et le portage de 2012 à 2018 [5].

Sérotypes	Rang dans les IIP	Total IIP N = 1,385	Méningite N = 388	Pneumonie N = 333	Autres IIP N = 664	Enfants sains N = 1,034	Rang dans le portage
24F	1	214 (15,5)	78 (20,1)	45 (13,5)	91 (13,7)	28 (2,7)	13
15B/C	2	116 (8,4)	38 (9,9)	16 (4,8)	62 (9,3)	130 (12,6)	1
12F	3	106 (7,7)	21 (5,4)	27 (8,1)	58 (8,7)	2 (0,2)	28
19A	4	78 (5,6)	15 (3,9)	28 (8,4)	35 (5,3)	20 (1,9)	18
1	5	76 (5,5)	2 (0,4)	40 (12,0)	34 (5,1)		
10A	6	73 (5,3)	25 (6,5)	6 (1,8)	42 (6,3)	42 (4,1)	9
3	7	71 (5,1)	10 (2,6)	36 (10,8)	25 (3,8)	19 (1,8)	19
15A	8	68 (4,9)	26 (6,7)	10 (3,0)	32 (4,8)	74 (7,2)	5
23B	9	66 (4,8)	23 (5,9)	8 (2,4)	35 (5,3)	108 (10,4)	2
22F*	10	65 (4,7)	19 (4,9)	11 (3,3)	35 (5,3)	34 (3,3)	12
38	11	43 (3,1)	4 (1,0)	12 (3,6)	27 (4,1)	6 (0,6)	24
33F*	12	42 (3,0)	19 (4,9)	10 (3,0)	13 (2,0)	17 (1,6)	20
19F	13	38 (2,7)	15 (3,9)	4 (1,2)	19 (2,9)	42 (4,1)	9
23A	14	32 (2,3)	12 (3,1)	5 (1,5)	15 (2,3)	75 (7,3)	4
35B	15	25 (1,8)	7 (1,8)	6 (1,8)	12 (1,8)	53 (5,1)	6
7F	15	25 (1,8)	5 (1,3)	11 (3,3)	9 (1,4)	3 (0,3)	27

Tableau 1 Suite.

Sérotypes	Rang dans les IIP	Total IIP N = 1,385	Méningite N = 388	Pneumonie N = 333	Autres IIP N = 664	Enfants sains N = 1,034	Rang dans le portage
8	15	25 (1,8)	3 (0,8)	10 (3,0)	12 (1,8)	7 (0,7)	23
35F	18	24 (1,7)	8 (2,1)	6 (1,8)	10 (1,5)	46 (4,5)	7
11A	19	22 (1,6)	11 (2,8)	2 (0,6)	9 (1,4)	88 (8,5)	3
9N [§]	20	21 (1,5)	5 (1,3)	9 (2,7)	7 (1,0)	24 (2,3)	15
14	21	17 (1,2)	2 (0,5)	4 (1,2)	11 (1,7)	4 (0,4)	25
17F [§]	21	17 (1,2)	6 (1,6)	1 (0,3)	10 (1,5)	25 (2,4)	14
21	23	15 (1,1)	6 (1,6)	3 (0,9)	6 (0,9)	44 (4,3)	8
16F	24	13 (0,9)	3 (0,8)	4 (1,2)	6 (0,9)	14 (1,4)	21
6C	24	12 (0,9)	7 (1,8)	1 (0,3)	4 (0,6)	22 (2,1)	16
24B	26	11 (0,8)	1 (0,3)	3 (0,9)	7 (1,0)		
31	28	7 (0,5)	2 (0,5)		5 (0,8)	22 (2,1)	16
20 [§]	29	6 (0,4)	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,5)	8 (0,8)	22
25A	29	6 (0,4)	3 (0,8)		3 (0,5)	1 (0,1)	29
29	29	5 (0,4)	1 (0,3)	2 (0,6)	2 (0,3)	4 (0,4)	25
18C	32	4 (0,3)		1 (0,3)	3 (0,5)	1 (0,1)	29
23F	33	3 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,3)			
5	33	3 (0,2)		1 (0,3)	2 (0,3)		
Autres sérotypes du VPC13		6 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (0,6)	8 (0,8)	
Autres sérotypes du PPS23 [§]		1 (0,07)			1 (0,2)		
Autres sérotypes		19 (1,4)	5 (1,3)	3 (0,9)	11 (1,7)	27 (2,6)	
NT	27	10 (0,7)	2 (0,5)	4 (1,2)	4 (0,6)	36 (3,5)	11

Données : n (%). En gras les sérotypes les plus fréquents.
VPC13 : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.
VPC20 : VPC15* (VPC13+22F+33F) + 8, 10A, 11A, 12F, 15B.
[§] PPS23 : vaccin pneumococcique polysaccharide, seulement sérotype 2 dans ce tableau.

Tableau 2 Présentation clinique des infections invasives à pneumocoque (IIP) par sérotype de 2011 à 2016 [2].

Type de VPC type et sérotypes	Pneumonie N = 340 % [95 % CI]	Méningite N = 335 % [95 % CI]	Bactériémie occulte N = 301 % [95 % CI]	Autre IIP N = 106 % [95 % CI]
PCV13+6C (n = 372)	58,1 [52,9 ; 63,1]	21,5 [17,4 ; 26,0]	13,2 [9,9 ; 17,0]	7,3 [4,8 ; 10,4]
1 (n = 111)	91,9 [85,2 ; 96,2]	3,6 [0,1 ; 9,0]	0,9 [0,02 ; 4,9]	3,6 [0,1 ; 9,0]
19A (n = 91)	45,1 [34,6 ; 55,8]	25,3 [16,7 ; 35,5]	16,5 [9,5 ; 25,7]	13,2 [7,0 ; 21,9]
7F (n = 47)	57,4 [42,2 ; 71,7]	25,5 [13,9 ; 40,3]	14,9 [6,2 ; 28,3]	2,1 [0,5 ; 11,3]
3 (n = 42)	54,8 [38,7 ; 70,2]	16,7 [7,0 ; 31,4]	21,4 [10,3 ; 36,8]	7,1 [1,5 ; 19,5]

Tableau 2 Suite.

Type de VPC type et sérotypes	Pneumonie N = 340 % [95 % CI]	Méningite N = 335 % [95 % CI]	Bactériémie occulte N = 301 % [95 % CI]	Autre IIP N = 106 % [95 % CI]
19F (n = 39)	23,1 [11,1 ; 39,3]	48,7 [32,4 ; 65,2]	25,6 [13,0 ; 42,1]	2,6 [0,06 ; 13,5]
Autre VPC13+6C (n = 42)	33,3 [19,6 ; 49,5]	35,7 [21,6 ; 52,0]	16,7 [7,0 ; 31,4]	14,3 [5,4 ; 28,5]
Non-VPC13 (n = 710)	17,5 [14,7 ; 20,5]	35,9 [32,4 ; 39,6]	35,5 [32,0 ; 39,1]	11,1 [8,9 ; 13,7]
24F (n = 110)	25,5 [17,6 ; 34,6]	31,8 [23,3 ; 41,4]	35,5 [26,6 ; 45,1]	7,3 [3,2 ; 13,8]
12F (n = 88)	22,7 [14,5 ; 32,9]	25,0 [16,4 ; 35,4]	38,6 [28,5 ; 49,6]	13,6 [7,2 ; 22,6]
33F (n = 31)	29,0 [14,2 ; 48,0]	51,6 [33,1 ; 69,8]	16,1 [5,5 ; 33,7]	3,2 [0,8 ; 16,7]
8 (n = 23)	56,5 [34,5 ; 76,8]	26,1 [10,2 ; 48,4]	13,0 [2,8 ; 33,6]	4,4 [1,1 ; 21,9]
Haut <i>Disease Potential</i> * (incluant sérotypes 8, 12F, 24F, 33F, n = 252)	27,8 [22,3 ; 33,7]	31,3 [25,7 ; 37,5]	32,1 [26,4 ; 38,3]	8,7 [5,6 ; 12,9]
15B/C (n = 72)	6,9 [2,3 ; 15,5]	31,9 [21,5 ; 44,0]	50,0 [38,0 ; 62,0]	11,1 [4,9 ; 20,7]
15A (n = 46)	15,2 [6,3 ; 28,9]	45,7 [30,9 ; 61,0]	26,1 [14,3 ; 41,1]	13,0 [4,9 ; 26,3]
23B (n = 40)	5,0 [0,6 ; 16,9]	42,5 [27,0 ; 59,1]	42,5 [27,0 ; 59,1]	10,0 [2,8 ; 23,7]
16F (n = 15)	20,0 [4,3 ; 48,1]	40,0 [16,3 ; 67,7]	26,7 [7,8 ; 55,1]	13,3 [1,7 ; 40,5]
Bas <i>Disease Potential</i> * (incluant sérotypes 15A, 15BC, 23B, 16F, n = 173)	9,8 [5,8 ; 15,3]	38,7 [31,4 ; 46,4]	39,9 [32,5 ; 47,6]	11,6 [7,2 ; 17,3]
10A (n = 59)	6,8 [1,9 ; 16,5]	50,8 [37,5 ; 64,1]	30,5 [19,2 ; 43,9]	11,9 [4,9 ; 22,9]
22F (n = 45)	8,9 [2,4 ; 21,2]	40,0 [25,7 ; 55,7]	37,8 [23,8 ; 53,5]	13,3 [5,0 ; 26,8]
38 (n = 31)	16,1 [5,5 ; 33,7]	9,7 [2,0 ; 25,8]	67,7 [48,6 ; 83,3]	6,5 [7,9 ; 21,4]
35B (n = 18)	16,7 [3,6 ; 41,4]	33,3 [13,3 ; 59,0]	33,3 [13,3 ; 59,0]	16,7 [3,6 ; 41,4]
9N (n = 15)	26,7 [7,8 ; 55,1]	46,7 [21,3 ; 73,4]	13,3 [1,7 ; 40,5]	13,3 [1,7 ; 40,5]
Autre non-VPC13 (n = 117)	14,5 [8,7 ; 22,2]	38,5 [29,6 ; 47,9]	32,5 [24,1 ; 41,8]	14,5 [8,7 ; 22,2]

* Selon la classification de Balsells *et al.* [16]

On comprend pourquoi la vaccination a non seulement réduit le fardeau des infections à pneumocoque mais en a modifié le spectre clinique (Fig. 2) [2].

Comme pour le DP, en dehors du sérotype même, il est probable que son fond génétique puisse aussi influencer le type d'infection observée [6].

Interactions virus-bactéries et sérotypes du pneumocoque [4]

Après la pandémie grippale de 1918, des interactions entre le virus de la grippe et les infections à pneumocoques avaient été suggérées. Une part importante de la mortalité avait été attribuée aux co-infections bactériennes dont le pneumocoque, d'où la phrase célèbre « Les virus condamnent, les

bactéries exécutent », attribuée au Dr Cuvellier de l'Institut Pasteur [3].

La pandémie COVID-19 a permis également des progrès dans la connaissance sur ces interactions : non pas que les infections à SARS-CoV-2 s'accompagnaient de surinfections dues aux pneumocoques, mais les mesures d'hygiène imposées par la situation ont diminué de façon considérable les autres infections virales respiratoires (grippe et VRS notamment) et par-delà réduisent les infections à pneumocoque [10,11]. À la levée des mesures d'hygiène, un rebond net des infections invasives à pneumocoque a été observé, en particulier chez l'enfant [12].

Le VRS ne joue pas le même rôle pour tous les sérotypes de pneumocoque. Ainsi, dans les pneumonies, les infections à VRS ne sont pratiquement jamais associées à certains sérotypes comme les sérotypes 1, 4, 5 et 7F, *a contrario* très souvent associées à d'autres comme 33F, 17F, 15 B/C et 35B [13].

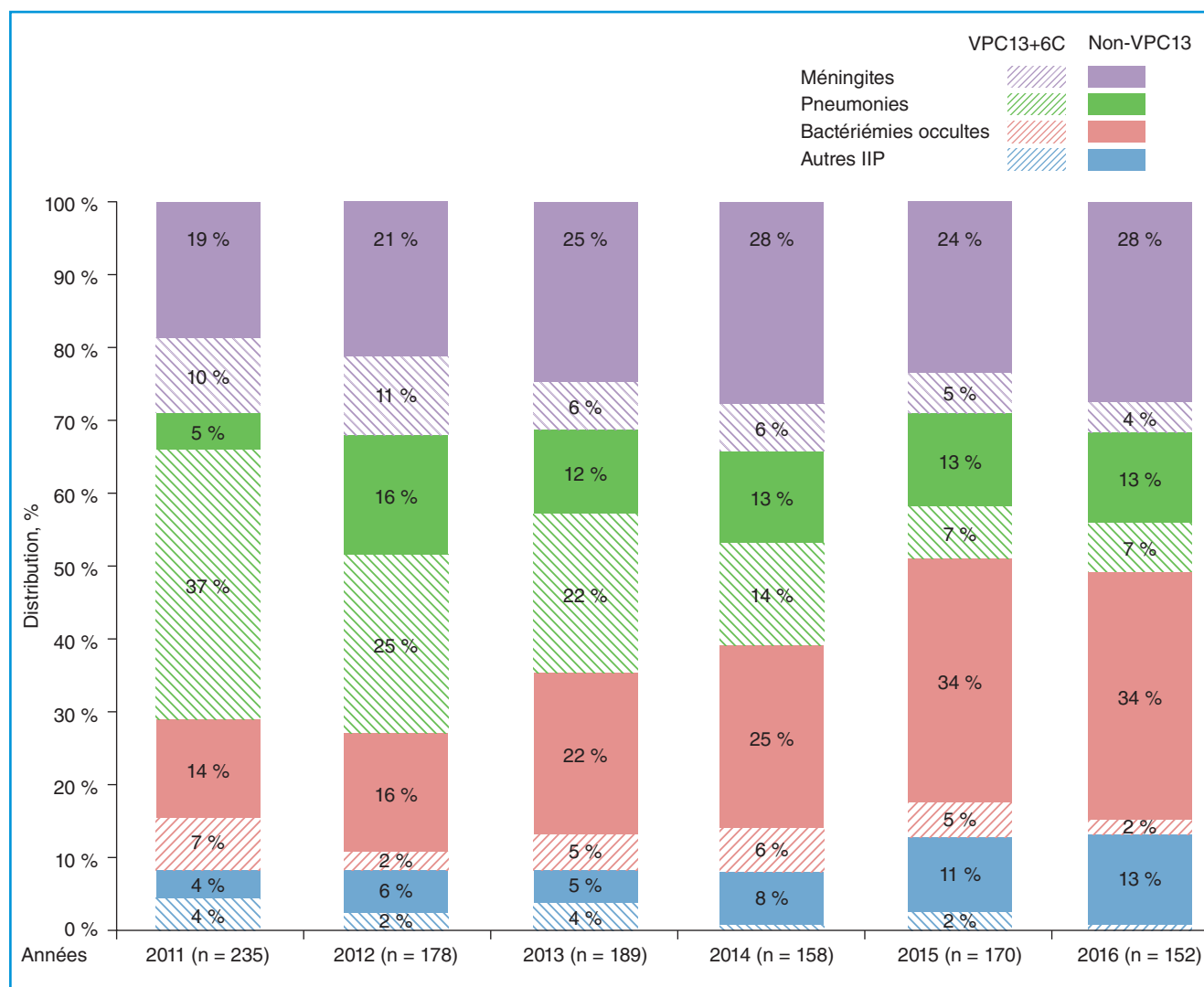


Figure 2. Distribution des cas des infections invasives à pneumocoque (IIP) par sérotypes de 2011 à 2016 [2].

Les mécanismes des interactions entre le VRS et le pneumocoque incluent [4] :

- **adhérence et altération immunitaire** : le VRS augmente les molécules d'adhésion des pneumocoques sur l'épithélium respiratoire et réduit la capacité des macrophages à éliminer les bactéries [14] ;
- **interactions entre le VRS et les pneumocoques** : la glycoprotéine G du VRS se lie à des composants de la paroi bactérienne, augmentant leur adhésion et induisant des gènes de virulence du pneumocoque, comme la pneumolysine [4] ;
- **interactions avec le microbiome** : des bactéries commensales comme *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* et *Dolosigranulum pigrum* réduisent le risque d'infections par le VRS et le pneumocoque en modulant la réponse immunitaire locale [15].

Ces éléments montrent pourquoi les vaccinations pneumococciques modifient non seulement le fardeau global des infections mais aussi leur spectre clinique. Le choix des sérotypes pour les nouveaux vaccins devrait être soigneusement évalué, en prenant en compte le DP et

les interactions complexes entre les sérotypes, les virus respiratoires et le microbiome.

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

C. Levy déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant et d'auditeur (MSD et Pfizer) et pour des versements substantiels au budget de l'institution ACTIV dont elle est responsable (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

E. Varon déclare des liens d'intérêts pour des participations à des boards et pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

Références

- [1] Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, et al. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis* 2003;187:1424-32.
- [2] Levy C, Varon E, Ouldali N, et al. Changes in Invasive Pneumococcal Disease Spectrum After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *Clin Infect Dis* 2020;70:446-54.
- [3] Short KR, Habets MN, Hermans PW, et al. Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus: a mutually beneficial relationship? *Future Microbiol* 2012;7:609-24.
- [4] Besteman SB, Bogaert D, Bont L, et al. Interactions between respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* in the pathogenesis of childhood respiratory infections: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2024;12:915-32.
- [5] Cohen R, Levy C, Ouldali N, et al. Invasive Disease Potential of Pneumococcal Serotypes in Children After PCV13 Implementation. *Clin Infect Dis* 2021;72:1453-6.
- [6] Lo SW, Mellor K, Cohen R, et al. Emergence of a multidrug-resistant and virulent *Streptococcus pneumoniae* lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Microbe* 2022;3:e735-e43.
- [7] Cohen R, Varon E, Bechet S, et al. Comparative impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis according to underlying conditions. *Vaccine* 2016;34:4850-6.
- [8] Gray BM, Turner ME, Dillon Jr HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142:923-33.
- [9] Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:602-7.
- [10] Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBio-Medicine* 2023;90:104493.
- [11] Rybak A, Levy C, Angoulvant F, et al. Association of Nonpharmaceutical Interventions During the COVID-19 Pandemic With Invasive Pneumococcal Disease, Pneumococcal Carriage, and Respiratory Viral Infections Among Children in France. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2218959.
- [12] 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* 2024;78:855-9.
- [13] Greenberg D, Givon-Lavi N, Faingelernt Y, et al. Nasopharyngeal Pneumococcal Carriage During Childhood Community-Acquired Alveolar Pneumonia: Relationship Between Specific Serotypes and Coinfecting Viruses. *J Infect Dis* 2017;215:1111-6.
- [14] Smith CM, Sandrini S, Datta S, et al. Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:196-207.
- [15] de Steenhuisen Pijters WA, Heinonen S, Hasrat R, et al. Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1104-15.
- [16] Balsells E, Dagan R, Yildirim I, et al. The relative invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* among children after PCV introduction: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2018;77:368-78.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Résistance aux antibiotiques des pneumocoques

Resistance to antibiotics of pneumococci

R. Cohen^{a,b,c,d}, A. Rybak^{a,b,e,*}, C. Levy^{a,b,c,d},
S. Bonacorsi^{a,b,f}, E. Varon^{a,b,d,g}

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire, France

^d Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

^e Département femme-mère-enfant, université de Lausanne (Centre hospitalier universitaire Vaudois), Lausanne, Suisse

^f Hôpital Robert-Debré et université Paris Cité, Paris, France

^g Centre national de référence des pneumocoques, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

MOTS CLÉS

Pneumocoque ;
Résistance
aux antibiotiques ;
Vaccination

Résumé

Depuis le début des années 1990, la résistance des pneumocoques aux antibiotiques a augmenté considérablement, devenant une question majeure de santé publique dans le monde et en France. Elle touche particulièrement les sérotypes de pneumocoques les plus fréquemment portés, et varie en fonction des pathologies, de l'âge, des régions et des β -lactamines prescrites. Cet article expose les différents facteurs pouvant influencer l'antibiorésistance ainsi que l'évolution de la résistance aux β -lactamines et aux macrolides des pneumocoques isolés dans le microbiote rhinopharyngé des enfants présentant une otite moyenne aiguë (OMA).
© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Pneumococcus;

Abstract

Since the early 1990s, pneumococcal resistance to antibiotics has grown to become a major public health issue worldwide and in France. It particularly affects the most frequently carried serotypes, and varies according to disease, age, region and the β -lactam prescribed. This article

* Auteur correspondant : ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : alexis.rybak@activ-france.fr (A. Rybak).

describes the factors that influence antibiotic resistance, as well as the evolution of β -lactam and macrolide resistance in pneumococci isolated from the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Près de 40 ans après la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming, aucune souche de pneumocoque n'avait été identifiée comme ayant une sensibilité réduite à la pénicilline [1,2]. La résistance aux β -lactamines était apparue beaucoup plus tôt chez de nombreuses autres espèces bactériennes, telles que *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Ce n'est qu'environ 20 ans plus tard que la sensibilité diminuée du pneumocoque aux β -lactamines est devenue un problème majeur de santé publique dans le monde [2] et en France [3]. En effet, dès le début des années 1990, la fréquence de ces souches de moindre sensibilité ou résistantes aux antibiotiques a rapidement augmenté, étant à l'origine d'échecs thérapeutiques non seulement de méningites mais aussi pour de nombreuses autres infections [2,3].

La résistance aux antibiotiques ne touche pas de manière homogène les différents sérotypes de pneumocoques. Les sérotypes les plus fréquemment portés et pour des durées prolongées sont ceux qui développent le plus souvent une résistance accrue aux antibiotiques. Par conséquent, les niveaux de résistance varient selon la pathologie, l'âge, la région géographique, la période et les différentes β -lactamines utilisées [2,3].

Dans un article précédent de ce journal, nous avons détaillé le principal mécanisme de résistance, à savoir une modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP), entraînant une augmentation progressive des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les différentes β -lactamines. Initialement, seules des souches à sensibilité réduite étaient observées, encore sensibles aux β -lactamines à forte dose. Puis, un pourcentage faible mais significatif de souches plus résistantes a fait son apparition.

Dans cet article, nous allons principalement explorer l'évolution de la résistance à la pénicilline et aux macrolides des pneumocoques isolés du microbiote rhinopharyngé chez des enfants ayant une otite moyenne aiguë (OMA).

Variabilité de la sensibilité aux β -lactamines en fonction des molécules [4,5]

La reconfiguration des protéines de liaison aux β -lactamines chez les pneumocoques a conduit à une augmentation des CMI pour plusieurs β -lactamines, mais l'effet varie selon les molécules :

- certaines molécules présentent des CMI plus élevées que la pénicilline (donc une résistance plus forte), comme les pénicillines M et les céphalosporines de première, deuxième et troisième générations (à l'exception du céfotaxime, de la ceftriaxone et du céfépime) ;

- d'autres molécules présentent des CMI plus faibles que la pénicilline (donc une résistance moins prononcée), telles que l'amoxicilline (fréquemment utilisée pour traiter les infections courantes à pneumocoque comme les OMA, les pneumonies et les sinusites), le céfotaxime, la ceftriaxone et l'imipénem.

Cependant, ces règles générales connaissent des exceptions, et lorsqu'il s'agit de traiter une infection grave à pneumocoque résistant à la pénicilline (infection neuro-méningée ou ostéo-articulaire par exemple), il est crucial d'obtenir les CMI des antibiotiques envisagés. Ces dernières années, en raison de son usage intensif, les CMI de l'amoxicilline ont tendance à se rapprocher, voire dépasser, celles de la pénicilline.

En pratique :

- pour l'immense majorité des infections dues à des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, l'amoxicilline à la dose de 80 à 100 mg/kg/j pour les infections courantes, et la céfotaxime à la dose de 300 mg/kg/j en 3 ou 4 injections pour les méningites demeurent les traitements de référence ;
- une souche résistante aux macrolides quel que soit le niveau de résistance doit être traitée par un antibiotique d'une autre famille.

La résistance aux β -lactamines est souvent associée à une résistance à d'autres familles d'antibiotiques, notamment les macrolides. Les souches résistantes accumulent fréquemment plusieurs mécanismes de résistance, ce qui fait que la pression de sélection d'une famille d'antibiotiques peut promouvoir une résistance croisée à d'autres.

Facteurs influençant l'évolution de la résistance aux antibiotiques

Deux facteurs principaux contribuent de manière déterminante à cette évolution, et peuvent se potentialiser mutuellement :

- la consommation d'antibiotiques au sein de la population générale et chez chaque patient :
 - pays à forte consommation : les pays où la consommation d'antibiotiques est élevée montrent des niveaux de résistance des pneumocoques à la pénicilline plus importants que ceux des pays avec une utilisation plus modérée [6],
 - utilisation antérieure chez le patient : un patient ayant reçu un ou plusieurs traitements antibiotiques au cours des mois précédents est plus susceptible de porter ou d'être infecté par une souche résistante [7] ;
- l'implémentation successive des vaccins conjugués contre le pneumocoque (VPC). Les sérotypes inclus dans les vaccins, dont les souches étaient souvent résistantes aux antibiotiques, tendent à disparaître du portage et des infections [8,9]. L'introduction des vaccins VPC 7-valent, puis

13-valent, a significativement réduit certaines résistances aux antibiotiques. Toutefois, en raison de l'excès de prescription/consommation d'antibiotiques, les niveaux de résistance ont progressivement augmenté parmi d'autres sérotypes devenus prédominants, notamment dans le portage.

Évolution de la résistance aux β -lactamines et aux macrolides des pneumocoques isolés dans la flore rhinopharyngée des enfants présentant une otite moyenne aiguë (OMA)

Depuis plus de 20 ans, notre groupe de recherche suit la composition et la résistance aux antibiotiques des pneumocoques chez ces patients. Environ 700 enfants sont inclus chaque année, permettant une analyse détaillée de

l'évolution de la résistance au cours du temps. Une publication récente a illustré cette évolution en utilisant des séries chronologiques [10].

Les figures 1 et 2 montrent l'évolution de la résistance à la pénicilline et aux macrolides sur les 21 dernières années, ainsi que l'impact de l'implémentation des vaccins conjugués. Il est à noter que la réduction initiale de la résistance à la pénicilline due aux vaccins s'érode avec le temps en raison de la surconsommation de β -lactamines en France. En revanche, la résistance aux macrolides reste stable après une baisse initiale, probablement grâce à un niveau de prescription modéré chez les jeunes enfants.

Le portage de pneumocoques de sensibilité diminuée aux β -lactamines résistants est associé à une utilisation récente d'antibiotiques, en particulier les macrolides (*Odds Ratio* ajusté = 1,36 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,10-1,68 ; $p = 0,004$).

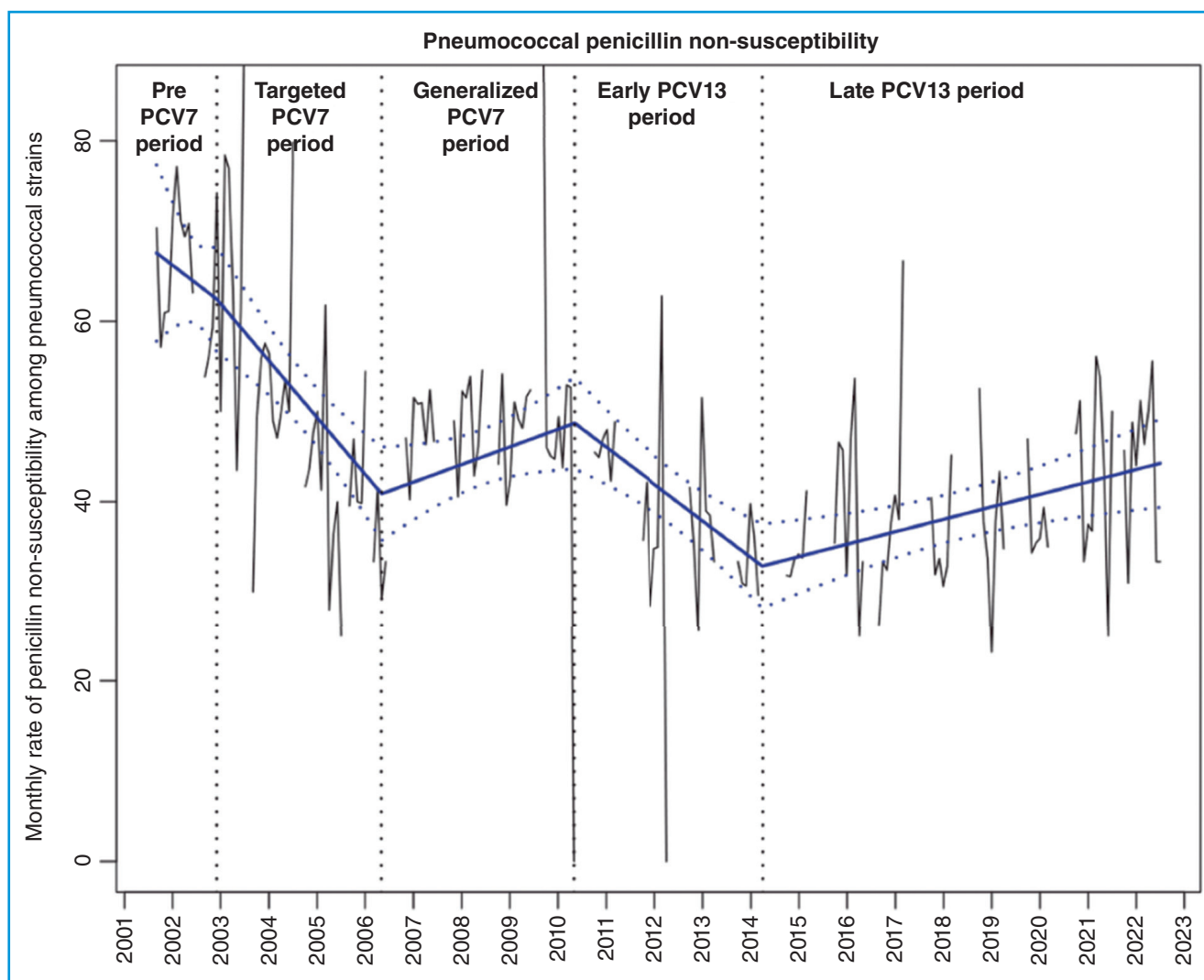


Figure 1. Évolution au cours du temps du pourcentage de souche de sensibilité diminuée à la pénicilline parmi les pneumocoques isolés dans le nasopharynx d'enfants avec une OMA (9839 souches) (d'après [10]).

Pre-PCV7 period : période avant l'introduction du VCP 7-valent ; targeted PCV7 period : période VCP 7-valent pour les enfants à risque ; generalized PCV7 period : période VCP 7-valent généralisé ; early PCV13 period : période précoce VCP 13-valent ; late PCV13 period : période tardive VCP 13-valent.

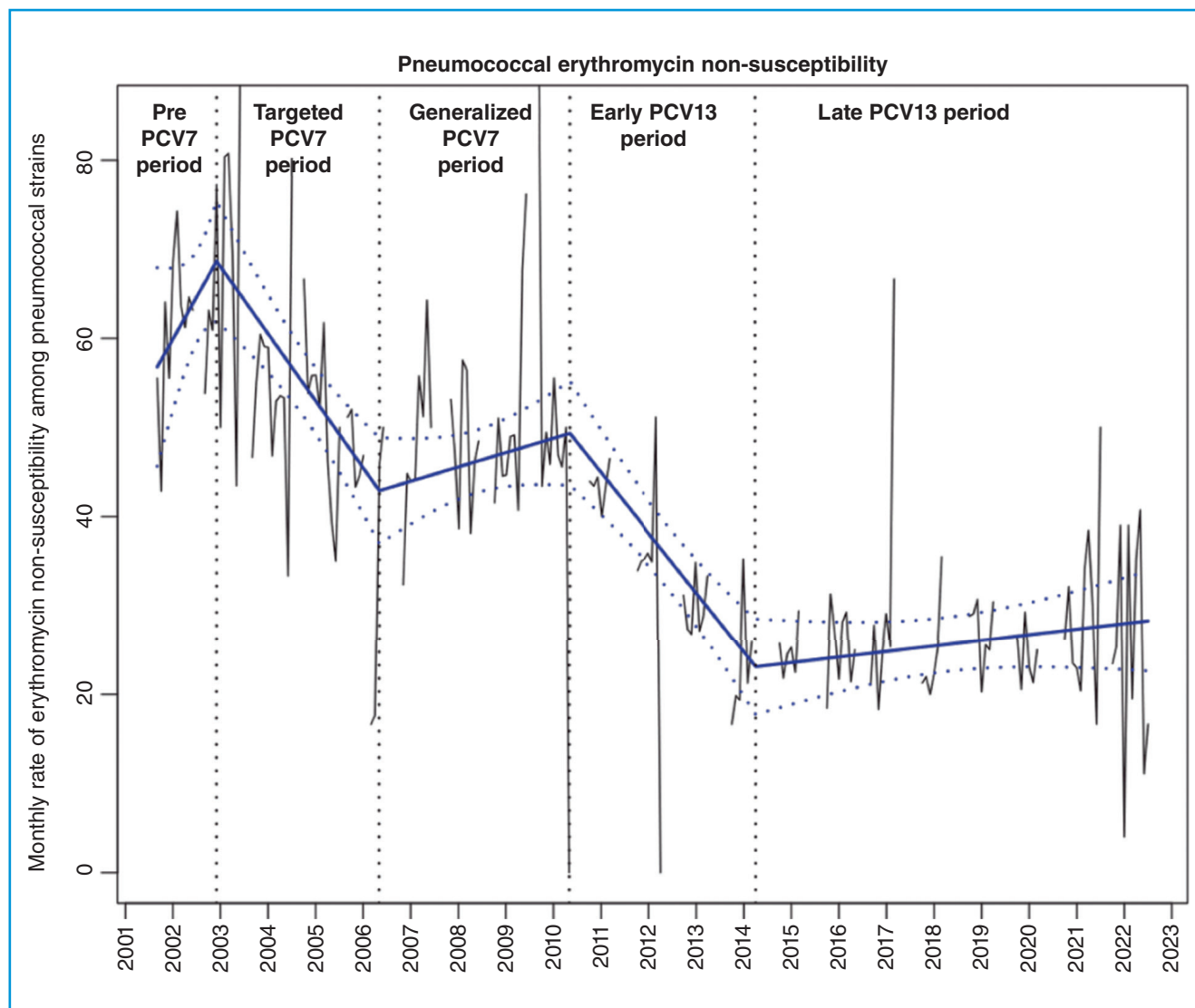


Figure 2. Évolution au cours du temps du pourcentage de souche de sensibilité diminuée à l'érythromycine parmi les pneumocoques isolés dans le nasopharynx d'enfants avec une OMA (9839 souches) (d'après [10]).

Pre-PCV7 period : période avant l'introduction du VCP 7-valent ; targeted PCV7 period : période VCP 7-valent pour les enfants à risque ; generalized PCV7 period : période VCP 7-valent généralisé ; early PCV13 period : période précoce VCP 13-valent ; late PCV13 period : période tardive VCP 13-valent.

La [figure 3](#) présente les niveaux de résistance par sérotype, avant et après l'implémentation des VPC. Avant l'introduction des VPC, la majorité des sérotypes résistants étaient inclus dans le VCP 7-valent. Aujourd'hui, la majorité des souches résistantes sont des sérotypes non couverts par les VPC 7 et 13-valents.

Que peut-on attendre de l'impact des nouveaux VPC sur la résistance ?

Le VPC 15-valent pourrait avoir un impact limité, car les deux sérotypes additionnels (22F et 33F) ne sont pas résistants aux antibiotiques. Le VPC 20-valent, cependant,

inclut deux sérotypes posant de sérieux problèmes de résistance :

- le sérotype 15B(C) : c'est le plus fréquent en portage et le deuxième pour les pathologies invasives pédiatriques [11,12] ;
- le sérotype 11A : moins fréquemment impliqué dans les pathologies invasives pédiatriques, mais souvent très résistant aux β -lactamines, avec des CMI élevées pour l'amoxicilline [12].

Si la vaccination permet de réduire ou d'éliminer ces souches, une diminution rapide de la résistance aux antibiotiques est envisageable. Toutefois, sans réduction drastique de la consommation d'antibiotiques, il est probable que la résistance remontera à long terme.

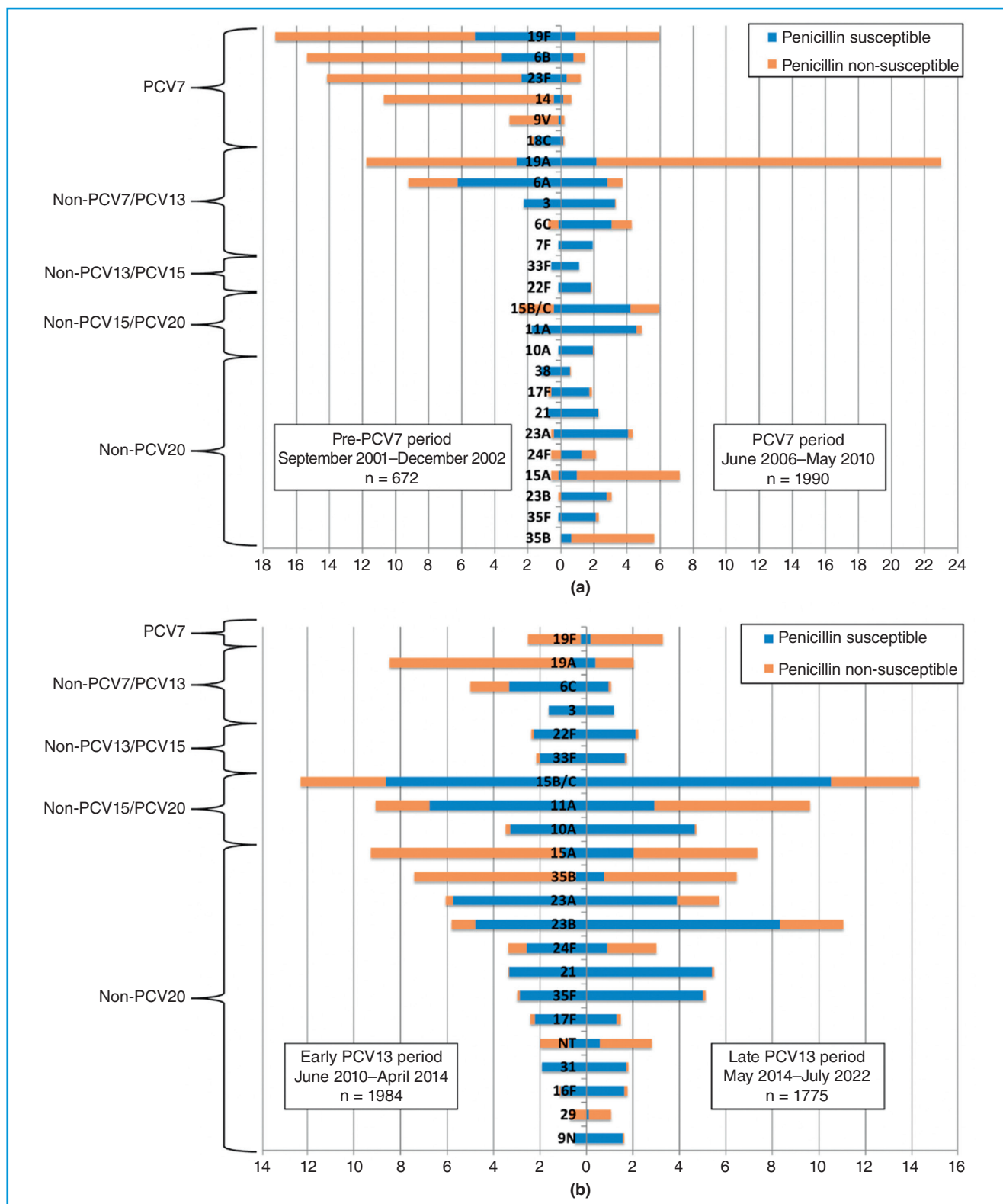


Figure 3. Distribution en pourcentage par période des sérotypes parmi les pneumocoques isolés dans le nasopharynx d'enfants avec une OMA.

Les souches contenues dans les différents vaccins sont précisées dans l'ordonnée (d'après [10]).

En bleu : souches sensibles à la pénicilline, en orange : souches de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Note : les sérotypes représentant < 1 % des pneumocoques isolées pour une période ne sont pas montrés.

Pre-PCV7 period : période avant l'introduction du VCP 7-valent ; targeted PCV7 period : période VCP 7-valent pour les enfants à risque ; early PCV13 period : période précoce VCP 13-valent ; late PCV13 period : période tardive VCP 13-valent. NT : souches non typables.

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

A. Rybak déclare des liens d'intérêts pour une présentation rémunérée par MSD et pour des invitations à des congrès (Pfizer).

C. Levy déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant et d'auditeur (MSD et Pfizer) et pour des versements substantiels au budget de l'institution ACTIV dont elle est responsable (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

S. Bonacorsi : aucun.

E. Varon déclare des liens d'intérêts pour des participations à des boards et pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

Références

- [1] Hansman D, Bullen M. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967;290:264-5.
- [2] Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
- [3] Geslin P, Buu-Hoi A, Frémaux A, Acar JF. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, 1970-1990. *Clin Infect Dis* 1992;15:95-8.
- [4] Sifaoui F, Varon E, Kitzis MD, Gutmann L. In vitro activity of sanfetrinem and affinity for the penicillin-binding proteins of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:173-5.
- [5] Roussel-Delvallez M, Vernet-Garnier V, Bourdon S, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adults in France: evolution between 2001 and 2003. *Microb Drug Resist* 2009;15:201-4.
- [6] Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:12-5.
- [7] Cohen R, Bingen E, Varon E, et al. Change in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* resulting from antibiotic therapy for acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:555-60.
- [8] Cohen R, Bingen E, Levy C, et al. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis* 2012;12:52.
- [9] Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:297-301.
- [10] Rybak A, Levy C, Ouldali N, et al. Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: A Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:1020.
- [11] Rybak A, Ouldali N, Varon E, et al. Vaccine-preventable Pediatric Acute Bacterial Meningitis in France: A Time Series Analysis of a 19-Year Prospective National Surveillance Network. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43:74-83.
- [12] Cohen R, Levy C, Varon E. The latest news in France before distribution of third-generation pneumococcal conjugate vaccines. *Infect Dis Now* 2024;54:104937.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Impact de l'implémentation des vaccins conjugués à 7- puis 13-valent sur les pathologies à pneumocoque

Impact of the implementation of 7- and then 13-valent conjugate vaccines on pneumococcal disease

R. Cohen^{a,b,c,*}, N. Ouldali^{a,b,d}, A. Rybak^{a,e}

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire, France

^d Hôpital Robert-Debré et université Paris VII, 75019 Paris, France

^e Service de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse

MOTS CLÉS

Pneumocoque ;
Vaccins conjugués ;
Efficacité

Résumé

L'introduction des vaccins conjugués contre le pneumocoque (VPC) au début des années 2000 a eu un impact majeur en termes de santé publique, tant en ce qui concerne l'incidence des infections que sur les prescriptions d'antibiotiques. Rapidement adopté aux États-Unis avec une efficacité remarquable, le VPC 7-valent a ensuite été introduit en Europe et au Royaume-Uni. En France, l'implémentation ayant été plus progressive, l'impact de cette vaccination a été moins flagrant en raison d'un remplacement sérotypique survenant rapidement malgré l'efficacité sur les sérotypes vaccinaux.

Nous présentons ici des résultats d'efficacité en France, issus d'études comportant des séries chronologiques, concernant différentes pathologies : méningites à pneumocoque, infections invasives à pneumocoque, pneumonies et pleuropneumopathies, otites moyennes aiguës ainsi que sur les infections invasives chez l'adulte.

© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant : ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : robert.cohen@activ-france.fr (R. Cohen).

KEYWORDS

Pneumococcus;
Conjugate vaccines;
Effectiveness

Abstract

The introduction of pneumococcal conjugate vaccines (PCV) in the early 2000s had a major impact on public health, both in terms of the incidence of infections and antibiotic prescriptions. Rapidly adopted in the USA with remarkable effectiveness, 7-valent PCV was then introduced in Europe and the UK. In France, implementation has been more gradual, and the impact of this vaccination has been less obvious due to rapid serotype replacement, despite the efficacy of the vaccine serotypes. Here, we present efficacy results for France, based on time-series studies of pneumococcal meningitis, invasive pneumococcal infections, pneumonia and pleuropneumonia, acute otitis media and invasive infections in adults.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

L'introduction des vaccins conjugués contre le pneumocoque (VPC) au début des années 2000 a représenté une avancée majeure dans la prévention des maladies infectieuses chez l'enfant. Malgré le phénomène de remplacement sérotypique, les VPC font partie des vaccins qui ont eu un impact des plus significatifs en termes de santé publique, que ce

soit sur la mortalité, les hospitalisations ou la réduction du nombre de maladies.

À la fin des années 1990, suite au succès des vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae* sérotype b, les premiers VPC ont été mis au point. Une des études emblématiques de la vaccinologie moderne a été menée en Californie dans une cohorte de près de 40 000 enfants. Cette étude comparative, randomisée en double aveugle, a comparé le VPC 7-valent

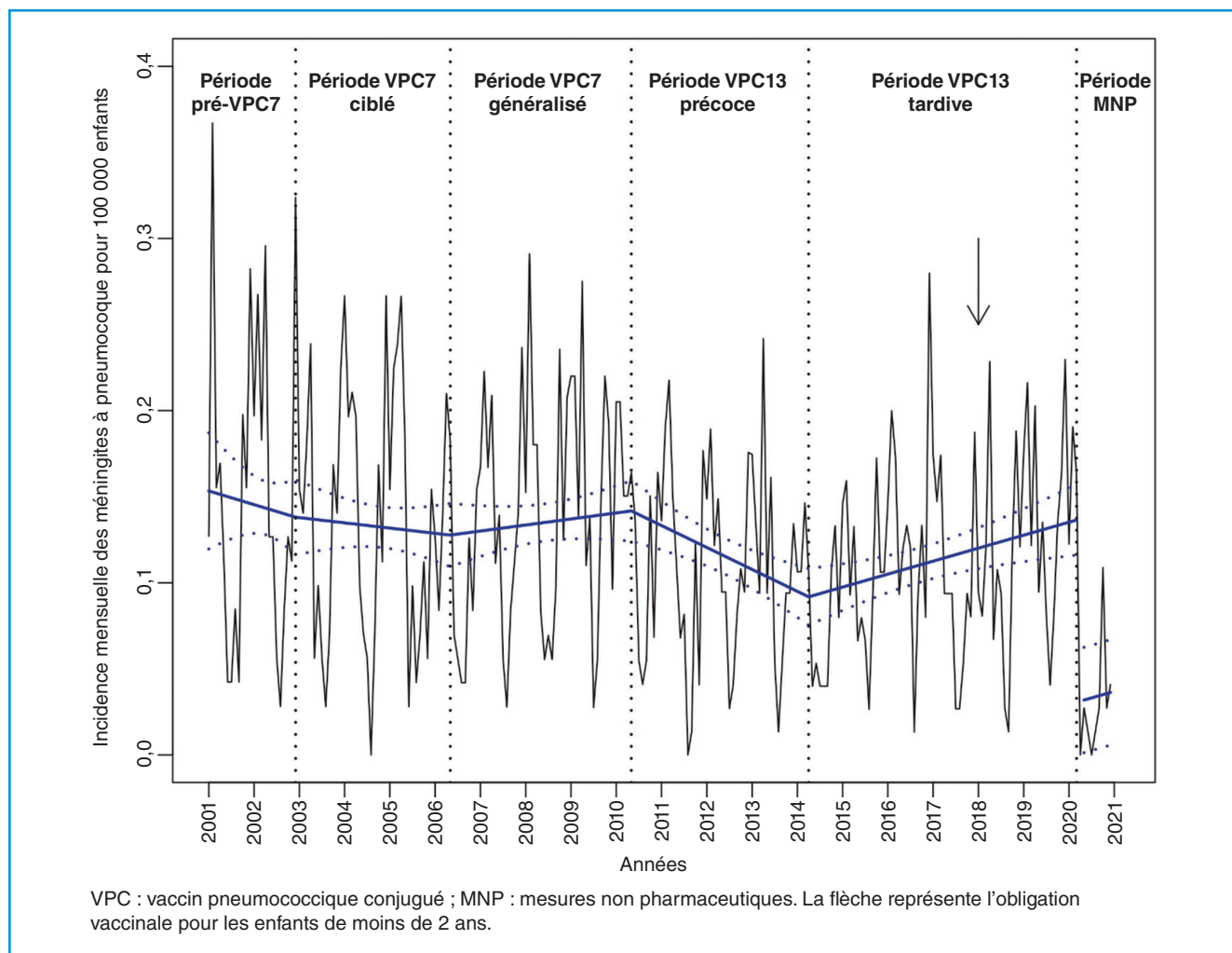


Figure 1. Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque chez l'enfant ≤ 15 ans en France, 2001-2020, (N = 2 145 patients) [5].

à un vaccin contre le méningocoque C, avec des résultats probants : une efficacité de plus de 98 % sur les sérotypes inclus dans le vaccin [1]. Rapidement, ce vaccin a été adopté aux États-Unis, entraînant une réduction impressionnante de plus de 90 % des infections invasives à pneumocoque (IIP), avec un remplacement sérotypique minimal [2]. L'expérience américaine a ensuite été reproduite en Europe avec des résultats similaires [3], notamment au Royaume-Uni avec cependant un remplacement sérotypique plus net. En France, cependant, l'implémentation du vaccin a été plus progressive, ce qui a limité l'impact de la vaccination en raison d'un remplacement sérotypique survenant rapidement malgré l'efficacité sur les sérotypes vaccinaux.

Dans cet exposé, nous présenterons principalement les résultats d'efficacité en France en nous appuyant sur des études comportant des séries chronologiques.

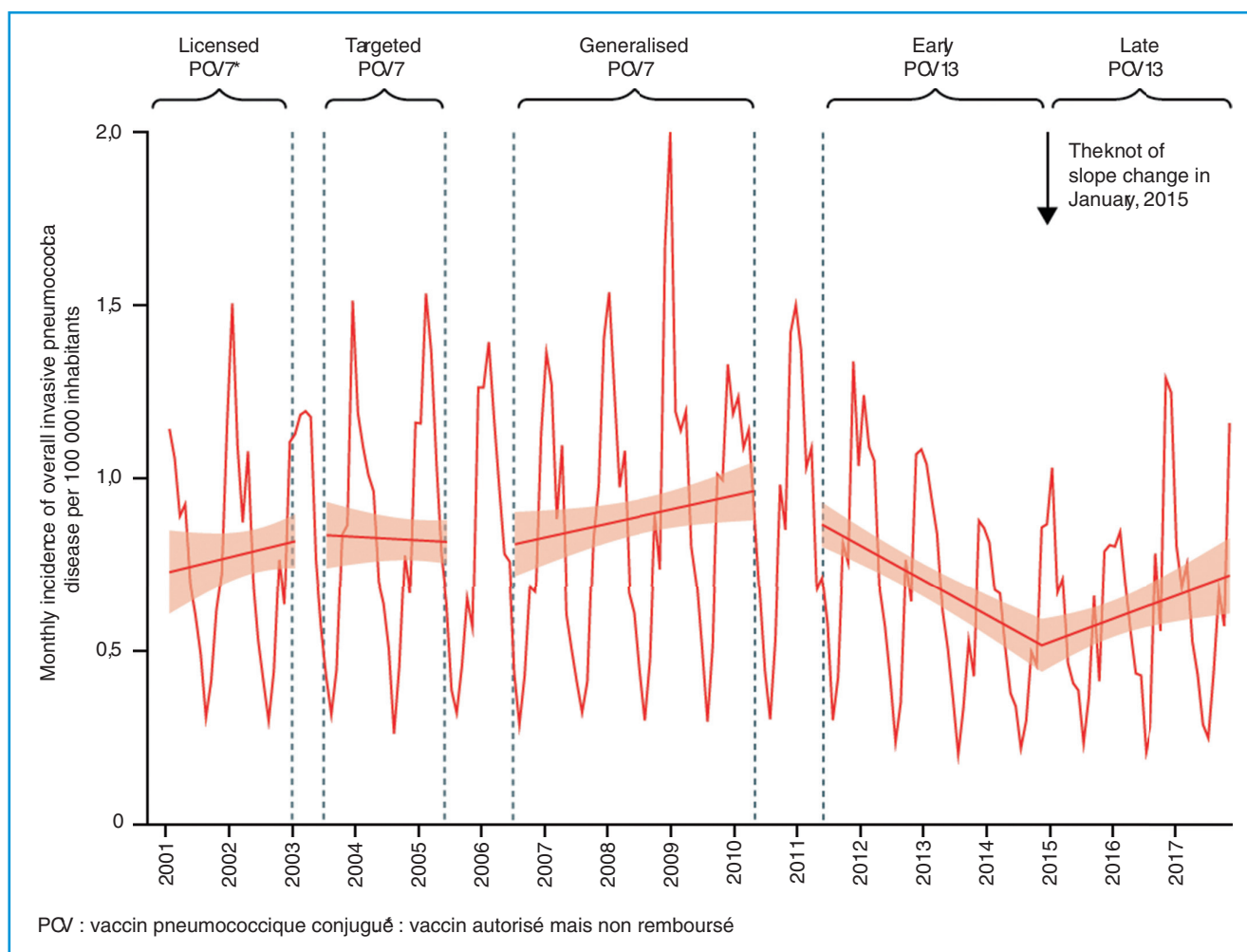
Impact sur les méningites à pneumocoque

Depuis 25 ans, le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) et l'Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV) ont mis en

place un réseau de surveillance pérenne des méningites bactériennes chez l'enfant. La [figure 1](#) illustre la baisse modeste des méningites à pneumocoque après l'introduction du VPC 7-valent [4,5], probablement due à une augmentation trop lente des couvertures vaccinales. En revanche, lors du passage au VPC 13-valent en 2010, avec une couverture vaccinale élevée, la diminution a été rapide et marquée [4,5]. Malheureusement, l'émergence d'un clone de sérotype 24F, avec un potentiel pathogène élevé, a conduit à une recrudescence des méningites à pneumocoque depuis 2014 [6].

Impact sur l'ensemble des infections invasives à pneumocoque (IIP)

Les données de Santé publique France, issues notamment du réseau EPIBAC et du Centre national de référence des pneumocoques, permettent de suivre l'évolution des IIP depuis l'introduction des VPC ([Fig. 2](#)). La diminution est plus prononcée que pour les méningites, et la remontée après 2014 est moins marquée [7]. Là encore, le sérotype 24F joue un rôle clé.



Impact sur les pneumonies et les pleuropneumopathies

Depuis 15 ans, le GPIP et ACTIV ont mis en place un réseau de surveillance des pneumonies vues aux urgences pédiatriques ou hospitalisées. La [figure 3](#) présente l'évolution des pneumonies depuis l'implémentation du VPC 13-valent, avec une baisse d'environ 30 %, sans augmentation significative depuis 2014 [9]. Le remplacement sérotypique semble moins affecter les sérotypes responsables des pneumonies. La diminution est encore plus marquée pour les pneumonies avec CRP élevée, les pneumonies bactériémiques et les pleuropneumopathies [10].

Efficacité sur les otites moyennes aiguës (OMA)

Il n'existe pas de données françaises précises sur l'évolution de l'incidence des OMA. Cependant, aux États-Unis et au Royaume-Uni, l'introduction des VPC 7-valent puis VPC 13-valent a entraîné une diminution de 20 à 30 % des diagnostics d'OMA [11,12]. En France, les études de surveillance de la flore nasopharyngée chez les enfants présentant des OMA purulentes ont montré une baisse d'environ 10 % du portage de pneumocoque, accompagnée d'une symptomatologie

moins marquée : moins de fièvre, de douleurs et d'otites récidivantes [13].

Efficacité sur les prescriptions d'antibiotiques et la résistance

En France, comme dans de nombreux autres pays, l'introduction des VPC s'est accompagnée d'une réduction significative des prescriptions d'antibiotiques [14,15].

Une étude montre particulièrement l'effet synergique de la baisse des prescriptions et de la vaccination sur l'évolution des résistances des pneumocoques [16].

Effets de la vaccination par les VPC sur l'incidence des infections invasives de l'adulte

De très nombreuses études et dans différents pays ont mis en évidence une baisse chez les adultes de l'incidence des infections à pneumocoque dues à des sérotypes vaccinaux secondaires au programme de vaccination de l'enfant [17,18].

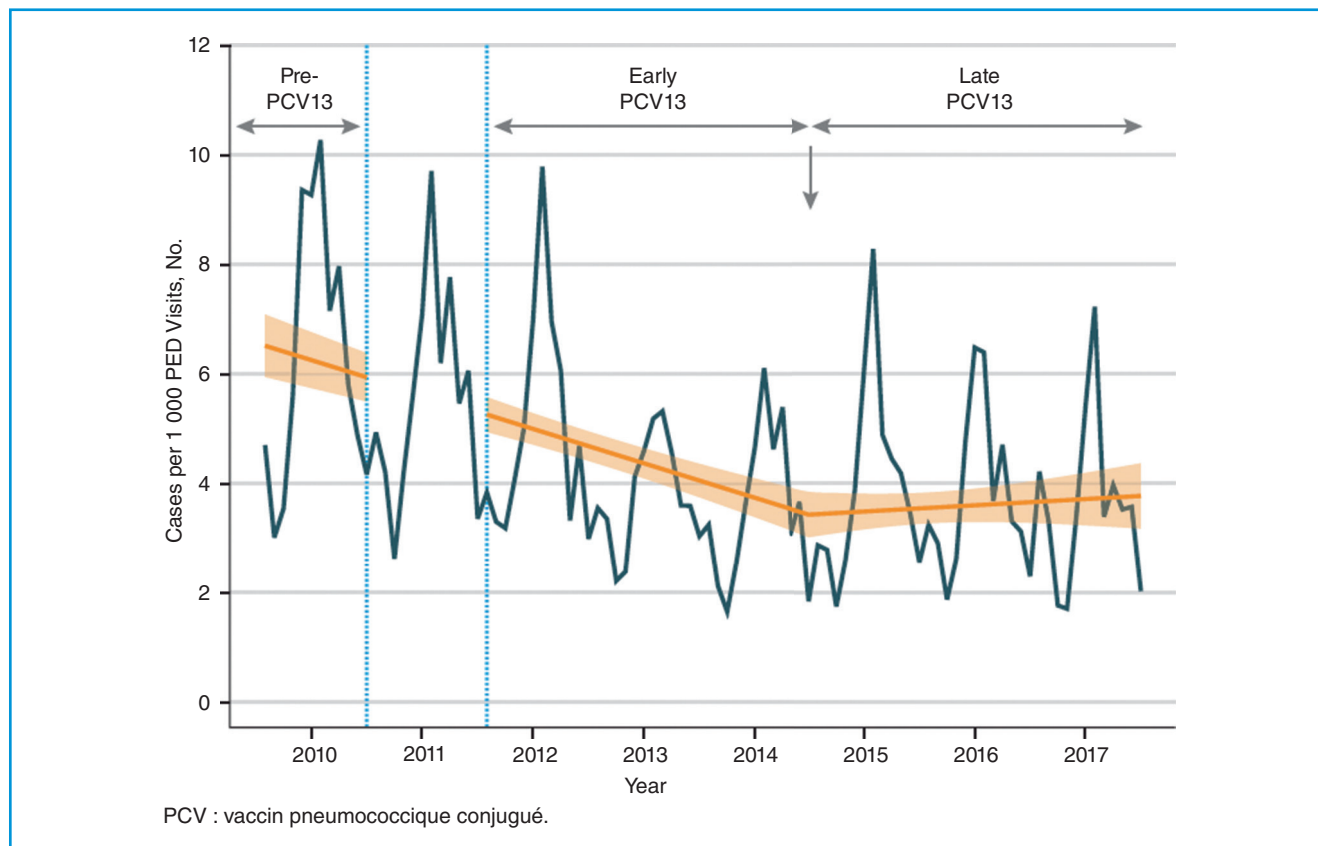


Figure 3. Évolution de la fréquence des pneumonies aiguës communautaires aux urgences pédiatriques en France, 2009-2018, (N = 12 587 patients) [8].

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

N. Ouldali déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant et d'auditeur (Pfizer, MSD, GSK et Sanofi).

A. Rybak déclare des liens d'intérêts pour une présentation rémunérée par MSD et pour des invitations à des congrès (Pfizer).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

Références

- [1] Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- [2] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
- [3] Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales: a prospective national observational cohort study, 2000–17. *Lancet Infect Dis* 2018;18:441-51.
- [4] Ouldali N, Varon E, Levy C, 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;18:983-91.
- [5] Rybak A, Ouldali N, Varon E, et al. Vaccine-preventable Pediatric Acute Bacterial Meningitis in France: A Time Series Analysis of a 19-Year Prospective National Surveillance Network. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43:74-83.
- [6] Lo SW, Mellor K, Cohen R, et al; Global Pneumococcal Sequencing Consortium. Emergence of a multidrug-resistant and virulent *Streptococcus pneumoniae* lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Microb* 2022;3:e735-e743.
- [7] Ouldali N, Varon E, Levy C, et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2021;21:137-47.
- [8] Ouldali N, Levy C, Minodier P, et al. Long-term Association of 13-Valent Pneumococcal Conjugate vaccine Implementation with Rates of Community-Acquired Pneumonia in Children. *JAMA Pediatrics* 2019;173:362-70.
- [9] Ouldali N, Levy C, Varon E, et al. Incidence of paediatric community-acquired pneumonia and empyema in France in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Thorax* 2020;75:855-63.
- [10] Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:918-24.
- [11] Pichichero M, Kaur R, Scott DA, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:561-568.
- [12] Lau WCY, Murray M, El-Turki A, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. *Vaccine* 2015;33:5072-9.
- [13] Cohen R, Levy C, Bingen E, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:297-301.
- [14] World Health Organization. Estimating the impact of vaccines in reducing antimicrobial resistance and antibiotic use: technical report. 10 octobre 2024. www.who.int/publications/i/item/9789240098787.
- [15] Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:12896-901.
- [16] Cohen R, Levy C, de La Rocque F, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1001-7.
- [17] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32-41.
- [18] Rodgers GL, Withney CG, Kugman KP. Triumph of Pneumococcal Conjugate Vaccines: Overcoming a Common Foe. *J Infect Dis* 2021;224:S352-S359.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Immunogénicité et nombre de doses de vaccins antipneumococciques conjugués chez les jeunes enfants

Immunogenicity and number of doses of pneumococcal conjugate vaccines in young children

R. Cohen^{a,b,c,d,*}, C. Levy^{a,b,c,d}

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire, France

^d Université Paris-Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

MOTS CLÉS

Vaccins
antipneumococciques
conjugués ;
Schémas vaccinaux ;
Immunogénicité

Résumé

Les schémas vaccinaux contre le pneumocoque, avec les mêmes vaccins, varient d'un pays à l'autre (3 + 1, 2 + 1, 1 + 1) avec des niveaux d'efficacité proches. Quel que soit le schéma vaccinal initial, la dose de rappel permet d'atteindre une immunogénicité comparable et une efficacité en vie réelle similaire. Cependant, avec un schéma à moins de doses, si la couverture vaccinale est insuffisante, la protection individuelle risque d'être compromise.
© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Pneumococcal
conjugate vaccines;
Vaccine schedules;
Immunogenicity

Abstract

Pneumococcal vaccine schedules, using the same vaccines, vary from country to country (3+1, 2+1, 1+1), with similar levels of efficacy. Whatever the initial vaccination schedule, the booster dose achieves comparable immunogenicity and similar real-life efficacy. However, with fewer doses, if vaccination coverage is insufficient, individual protection may be compromised.
© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS.

*Auteur correspondant : ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : robert.cohen@activ-france.fr (R. Cohen).

Introduction

Les études ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du premier vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent (VPC7) ont utilisé un schéma de vaccination en 3 + 1 : 3 doses aux âges de 2, 4 et 6 mois, suivies d'un rappel à 16 mois. Ce protocole était aligné avec le calendrier de vaccination américain pour les vaccins diphtérie, tétanos, coqueluche et *Haemophilus influenzae* sérotype b, permettant ainsi une coadministration sans augmenter le nombre de consultations vaccinales. C'est avec ce schéma que l'efficacité en vie réelle du VPC7 a été confirmée pour la prévention de diverses infections pneumococciques, incluant les infections invasives, les pneumonies, les otites ainsi que la réduction des prescriptions d'antibiotiques [1].

Suite à l'AMM aux États-Unis et en Europe, des adaptations ont permis d'harmoniser le schéma vaccinal avec les calendriers européens, aboutissant à un schéma 3 + 1 avec des doses administrées à 2, 3 et 4 mois et un rappel au début de la 2^e année de vie. Bien que les taux d'anticorps après le rappel soient similaires, le schéma 2, 4, 6 mois produit des taux d'anticorps postsérie initiale plus élevés que le schéma 2, 3, 4 mois. Plusieurs facteurs influencent l'immunogénicité des vaccins pédiatriques :

- l'âge au moment de la première dose, avec une meilleure réponse lorsque celle-ci est administrée à 3 mois au lieu de 2 mois ;
- un intervalle de 2 mois entre les doses de la série initiale au lieu de 1 mois ;
- un intervalle d'au moins 5 à 6 mois entre la série initiale et le rappel [2,3].

Le VPC7 a ainsi été adopté avec succès dans plusieurs pays en utilisant le schéma 3 + 1 [4].

Immunogénicité des VPC : stratégies explorées

Après le lancement initial du VPC7, différentes stratégies ont été testées :

- réduction du nombre de doses : au Royaume-Uni et au Québec, un schéma 2 + 1 a été évalué pour réduire les coûts et le nombre d'injections. Bien que les taux d'anticorps après deux doses soient inférieurs à ceux du schéma 3 + 1, aucune différence significative n'a été observée après le rappel [5-8]. Ces régions ont donc adopté le schéma 2 + 1, démontrant une efficacité comparable sur le terrain, une modification approuvée par la majorité des pays européens mais pas par les États-Unis ;
- augmentation des sérotypes inclus : l'élargissement du spectre sérotypique s'est avéré rapidement nécessaire. Bien que le VPC7 couvrît efficacement les infections invasives chez les jeunes enfants aux États-Unis, il était moins performant en Europe et dans les pays en développement, justifiant l'ajout des sérotypes 1, 3, 5, 7F. De plus, le remplacement sérotypique observé après l'implémentation du VPC7 a conduit à ajouter, dans la formule vaccinale, les sérotypes 19A et 6A ;
- définition de marqueurs immunologiques de protection : des marqueurs immunologiques substitutifs ont été définis, car les études d'efficacité clinique pour les nouveaux sérotypes

nécessiteraient des effectifs trop importants [9,10]. Basé sur le VPC7, un seuil d'anticorps de 0,35 µg/ml a été retenu après la troisième dose dans un schéma 3 + 1. Cependant, ce seuil présente certaines limitations :

- il représente une moyenne pour les sérotypes du VPC7, mais les besoins varient selon les sérotypes, les pays et le contexte socio-économique,
- ce seuil n'est pas un corrélât de protection, et ne permet pas de prédire la protection d'un individu,
- des niveaux d'anticorps plus élevés sont nécessaires pour prévenir le portage des sérotypes vaccinaux,
- il doit être associé à d'autres mesures de la réponse immunitaire.

L'ajout de nouveaux sérotypes diminue en général l'immunogénicité des sérotypes partagés après la série initiale. Ainsi, le VPC10 et le VPC13 génèrent moins d'anticorps pour les sérotypes inclus dans le VPC7, mais leur efficacité en vie réelle après implémentation des schémas 2 + 1 s'est avérée satisfaisante [7,8,11-13]. Les VPC15 et VPC20 montrent une tendance similaire avec une immunogénicité inférieure après la série initiale par rapport au VPC13, mais des différences modestes après le rappel [14,15]. La dose de rappel est essentielle pour l'effet de groupe, cruciale pour les vaccins antipneumococciques [12]. En France, où la couverture vaccinale est élevée (> 90 %), cet effet de groupe est une composante majeure de la protection.

Schémas vaccinaux et immunogénicité du VPC7 et VPC13 [14]

Différents schémas ont été utilisés selon les pays :

- États-Unis et certaines régions canadiennes : maintien du schéma 3 + 1 classique ;
- Australie : initialement un schéma 3 + 0 sans rappel, qui a été abandonné au profit du schéma 2 + 1 lors de l'introduction du VPC13, en raison de résultats moins convaincants [16] ;
- Europe : le schéma 2 + 1 est devenu majoritaire, avec des résultats très positifs ;
- Royaume-Uni : expérimentation d'un schéma 1 + 1 pour le PCV13 en 2019, avec des résultats d'immunogénicité et de portage comparables au schéma 2 + 1 après le rappel [17,18]. Il faut souligner :
 - que la première dose au Royaume-Uni est pratiquée à 3 mois pour optimiser la réponse immunitaire,
 - qu'après le rappel, pour 4 sérotypes, l'immunogénicité est > pour le 2 + 1, pour 4 sérotypes l'immunogénicité est > pour le schéma 1 + 1, pour les 5 autres, il n'y a pas de différence significative.

Les premiers résultats de terrain, publiés en 2024, sont très prometteurs, bien qu'un suivi plus long soit nécessaire pour confirmer ces conclusions [19].

Modélisation de l'évolution des taux d'anticorps

La figure 1 montre une simulation semi-logarithmique de l'évolution des taux moyens d'anticorps dans un schéma 3 + 1, avec une décroissance des anticorps maternels

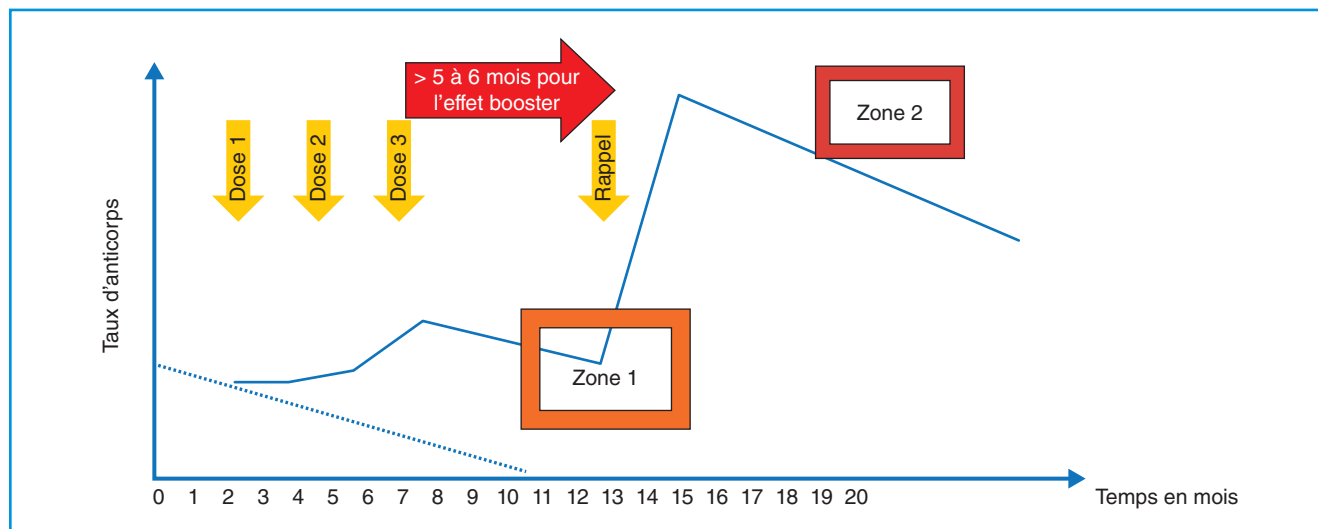


Figure 1. Simulation de l'évolution des anticorps dans un schéma de vaccination 3 + 1 (d'après R. Cohen).

représentée en pointillé [20]. La première dose stabilise les anticorps antipneumococques, l'initiation de la réponse immunitaire de l'enfant compensant la baisse des anticorps maternels. Les doses suivantes augmentent progressivement les taux d'anticorps qui diminuent progressivement au décours, jusqu'au rappel qui provoque un effet booster avec une hausse marquée.

Deux zones sont critiques :

- zone 1 : avant le rappel, les enfants sont plus vulnérables en raison de faibles taux d'anticorps, particulièrement en cas de couverture vaccinale modeste ;
- zone 2 : le rappel, essentiel pour l'effet de groupe, qui augmente la protection collective avec des anticorps de haute affinité.

Ce modèle n'est pas universel : le sérotype 3, par exemple, montre un effet booster limité ou absent, expliquant en

partie une protection individuelle moindre et une absence d'effet de groupe.

Les figures 2 et 3 présentent les évolutions théoriques des anticorps dans les schémas 2 + 1 et 1 + 1 [20]. La zone de vulnérabilité est prolongée dans le schéma 2 + 1 et encore davantage dans le schéma 1 + 1, bien que l'effet final après le rappel reste similaire.

Conclusion

Quel que soit le schéma vaccinal initial, la dose de rappel permet d'atteindre une immunogénicité comparable et une efficacité en vie réelle similaire. Cependant, avec un schéma à moins de doses, si la couverture vaccinale est insuffisante, la protection individuelle risque d'être compromise.

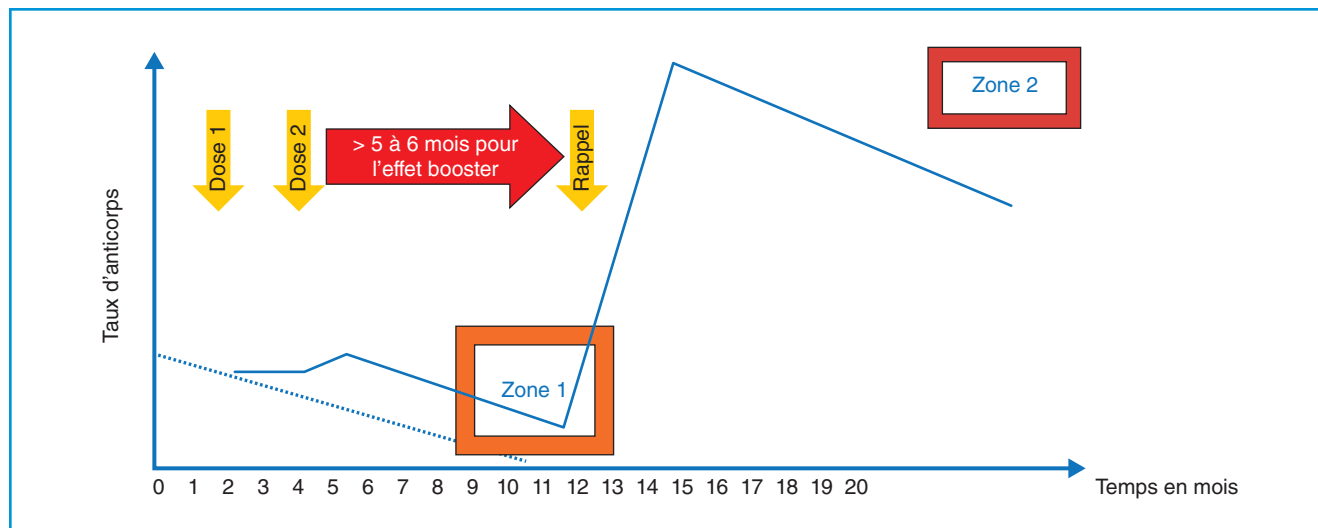


Figure 2. Simulation de l'évolution des anticorps dans un schéma de vaccination 2 + 1 (d'après R. Cohen).

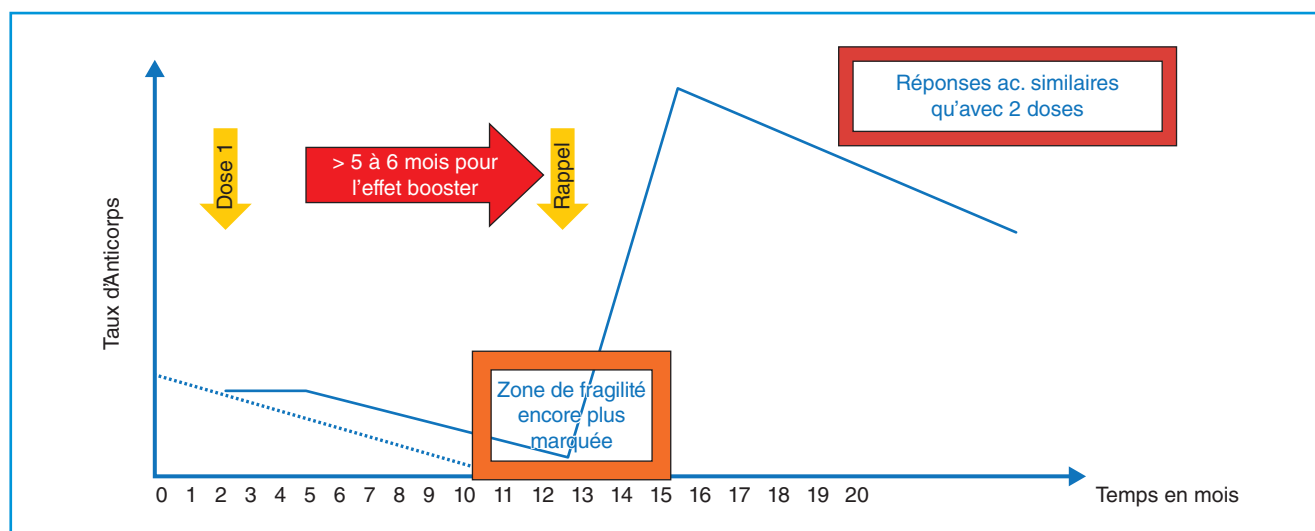


Figure 3. Simulation de l'évolution des anticorps dans un schéma de vaccination 1 + 1 (d'après R. Cohen).

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

C. Levy déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant et d'auditeur (MSD et Pfizer) et pour des versements substantiels au budget de l'institution ACTIV dont elle est responsable (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

Références

- [1] Siegrist CA, Eberhardt CS. Vaccine immunology. In: Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, et al. Plotkin's Vaccines. 8^e éd. Philadelphie: Elsevier; 2023.
- [2] Klugman KP, Malley R, Whitney CG. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, et al. Plotkin's Vaccines. 8^e éd. Philadelphie: Elsevier; 2023.
- [3] Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- [4] Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368:1495-502.
- [5] Goldblatt D, Southern J, Ashton L, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:312-19.
- [6] Deloria Knoll M, Park DE, Johnson TS, et al. Systematic Review of the Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine Dosing Schedules on Immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:5119-129.
- [7] Crisinel PA, Chevalier I, Rallu F, et al. Invasive pneumococcal disease after implementation of a reduced three-dose pneumococcal conjugate vaccine program: a pediatric tertiary care center experience. *Eur J Pediatr* 2010;169:1311-5.
- [8] Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, et al. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. *Vaccine* 2019;37:4491-8.
- [9] Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007;25:3816-26.
- [10] WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, Annex 3, TRS No 977. 9 octobre 2013. www.who.int/publications/m/item/pneumococcal-conjugate-vaccines-annex3-trs-977
- [11] Yildirim I, Lapidot R, Shaik-Dasthagirisahab YB, et al. Invasive Pneumococcal Disease After 2 Decades of Pneumococcal Conjugate Vaccine Use. *Pediatrics* 2024;153:e2023063039.
- [12] De Wals P. PCV13, PCV15 or PCV20: Which vaccine is best for children in terms of immunogenicity? *Can Commun Dis Rep* 2024;50:35-9.
- [13] Ben-Shimol S, van der Beek BA, Mor M, et al. Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group (IPBMG) and the Microbiology Group. Dynamics of invasive pneumococcal disease in infants < 2 years old following PCV7/13 implementation using two infant and a booster dose schedule: evidence for indirect protection of young infants, Israel, 2004 to 2019. *Euro Surveill* 2023;28:2200765.
- [14] Levy C, Cohen R. Pneumococcal conjugate vaccine schedule: 3+1, 2+1, or 1+1? *Lancet Child Adolesc Health* 2024;8:774-5.
- [15] European Medicines Agency. Prevenar 20 (previously Apexxnar). www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20
- [16] Perdrizet J, Lai YS, Williams S, et al. Retrospective Impact Analysis and Cost-Effectiveness of the Pneumococcal Conjugate Vaccine Infant Program in Australia. *Infect Dis Ther* 2022;10:507-20.
- [17] Goldblatt D, Andrews NJ, Sheppard CL, et al. Pneumococcal carriage following PCV13 delivered as one primary and one booster dose (1+1) compared to two primary doses and a booster (2+1) in UK infants. *Vaccine* 2023;41:3019-23.
- [18] Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1+1) compared with two primary doses and a booster (2+1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:171-9.

[19] Abdullahi F, Bertran M, D'Aeth JC, et al. Characteristics of children with invasive pneumococcal disease eligible for the 1+1 compared with the 2+1 PCV13 infant immunisation schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2024;8:788-97.

[20] Cohen R, Varon E, Levy C. Vaccination contre le pneumocoque : toujours plus de sérotypes ? Le mieux est-il l'ennemi du bien ? Vaccination contre le pneumocoque : quels schémas 3 + 1, 2 + 1, 1 + 1 ? JPIPA 2024. www.infovac.fr/actualites/diapos-de-la-27e-jpipa



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Spectre potentiel d'activité des nouveaux vaccins contre le pneumocoque

Potential spectrum of activity of new pneumococcal vaccines

R. Cohen^{a,b,c,d}, C. Levy^{a,b,c,d}, E. Varon^{e,*}

^a ACTIV-InfoVac, 94000 Créteil, France

^b Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, 94000 Créteil, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire, France

^d Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, 94000 Créteil, France

^e Centre national de référence des pneumocoques, Centre de recherche clinique et biologique, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

MOTS CLÉS

Vaccins pneumococciques conjugués ; Couverture sérotypique ; Sérotypes non vaccinaux ; Infections invasives à pneumocoque

Résumé

L'implémentation des vaccins pneumococciques conjugués (VPC7 et VPC13) chez l'enfant a entraîné une réduction majeure des sérotypes vaccinaux dans les infections à pneumocoques (IIP), bénéficiant également aux adultes grâce à l'effet de groupe. Cependant, les sérotypes 3, 19A et 19F persistent à un faible niveau chez l'enfant, et les sérotypes prédominants désormais dans les IIP sont des sérotypes non vaccinaux (SNV). Parmi les nouveaux vaccins antipneumococciques disposant d'une AMM en France, le VPC20 couvre plus de 40 % des souches invasives, quand le VPC15 n'en couvre que moins de 10 %. Certains SNV comme le 24F, non inclus dans le VPC20-valent, restent problématiques. Le choix des vaccins futurs devra s'orienter vers ceux qui auront la meilleure capacité à couvrir ces sérotypes de remplacement.

© 2024 L'Auteur(s). Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Pneumococcal conjugate vaccines; Serotype coverage;

Abstract

The implementation of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7 and PCV13) in children has led to a dramatic reduction in vaccine-type pneumococcal infections, with additional benefits for adults through herd immunity. However, serotypes 3, 19A, and 19F persist at low levels in children, and new non-vaccine serotypes (NVTs) now predominate in IPD.

*Auteur correspondant : Centre national de référence des pneumocoques, Centre de recherche clinique et biologique, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France
Adresse e-mail : Emmanuelle.Varon@chicreteil.fr (E. Varon).

Non vaccine serotype;
Invasive pneumococcal diseases

Among the new pneumococcal vaccines approved in Europe, PCV20 covers more than 40% of invasive isolates, compared to less than 10% for PCV15. Some NVTs like 24F, not included in PCV20, remain problematic. The choice of future vaccines will depend on their ability to cover these replacement serotypes.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

L'implémentation successive des vaccins antipneumococciques 7-valent (VPC7) puis 13-valent (VPC13) a conduit à une quasi-élimination des sérotypes vaccinaux (SV) dans les infections à pneumocoque (IIP) de l'enfant, à l'exception de trois sérotypes sur lesquels nous reviendrons. En parallèle, une forte réduction de l'incidence des SV a été observée chez l'adulte grâce à l'effet de groupe. L'excellente couverture vaccinale chez l'enfant en France, favorisée par l'obligation vaccinale instaurée en 2018, a largement contribué à ce succès. Actuellement, tant chez l'enfant que chez l'adulte, la majorité des IIP est due à des sérotypes non vaccinaux (SNV). Les figures 1 et 2

illustrent la distribution des sérotypes dans les IIP chez l'enfant et l'adulte en France en 2023, d'après les données du Centre national de référence des pneumocoques [1].

Il est important de noter que si les SV résiduels sont globalement similaires entre pays (en fonction principalement de la couverture vaccinale des nourrissons), la distribution des SNV varie davantage d'un pays à l'autre.

Bien que les différents vaccins pneumococciques conjugués (VPC) présentent une tolérance comparable, le choix des nouveaux vaccins doit principalement reposer sur leur capacité à couvrir les sérotypes encore responsables d'IIP, tout en prenant en compte le « potentiel invasif » (PInv) de chaque sérotype [2].

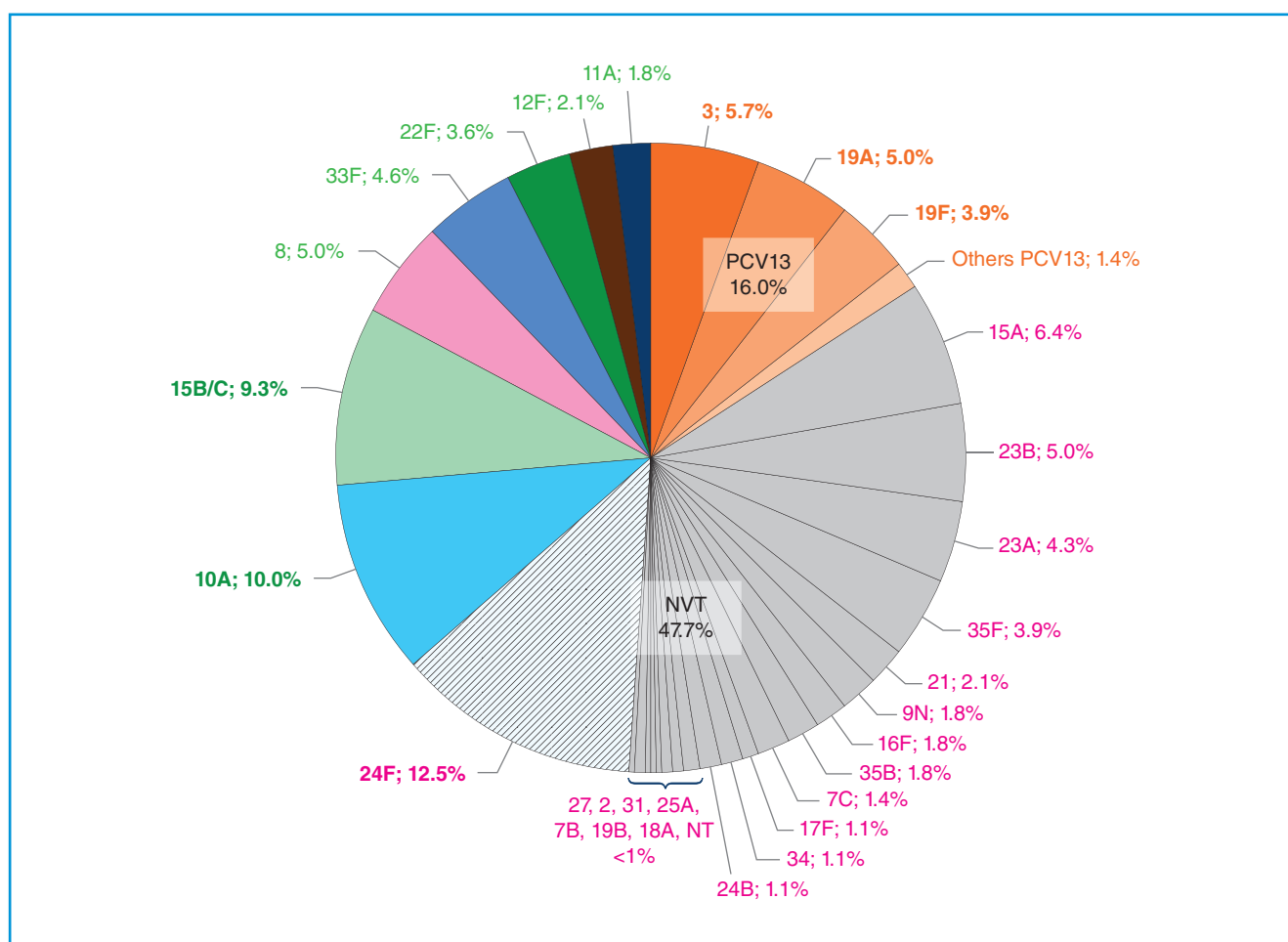


Figure 1. Distribution des sérotypes impliqués dans les infections invasives de l'enfant (< 16 ans) en France en 2023 (données du Centre National de Référence des Pneumocoques). NVT : sérotypes non vaccinaux.

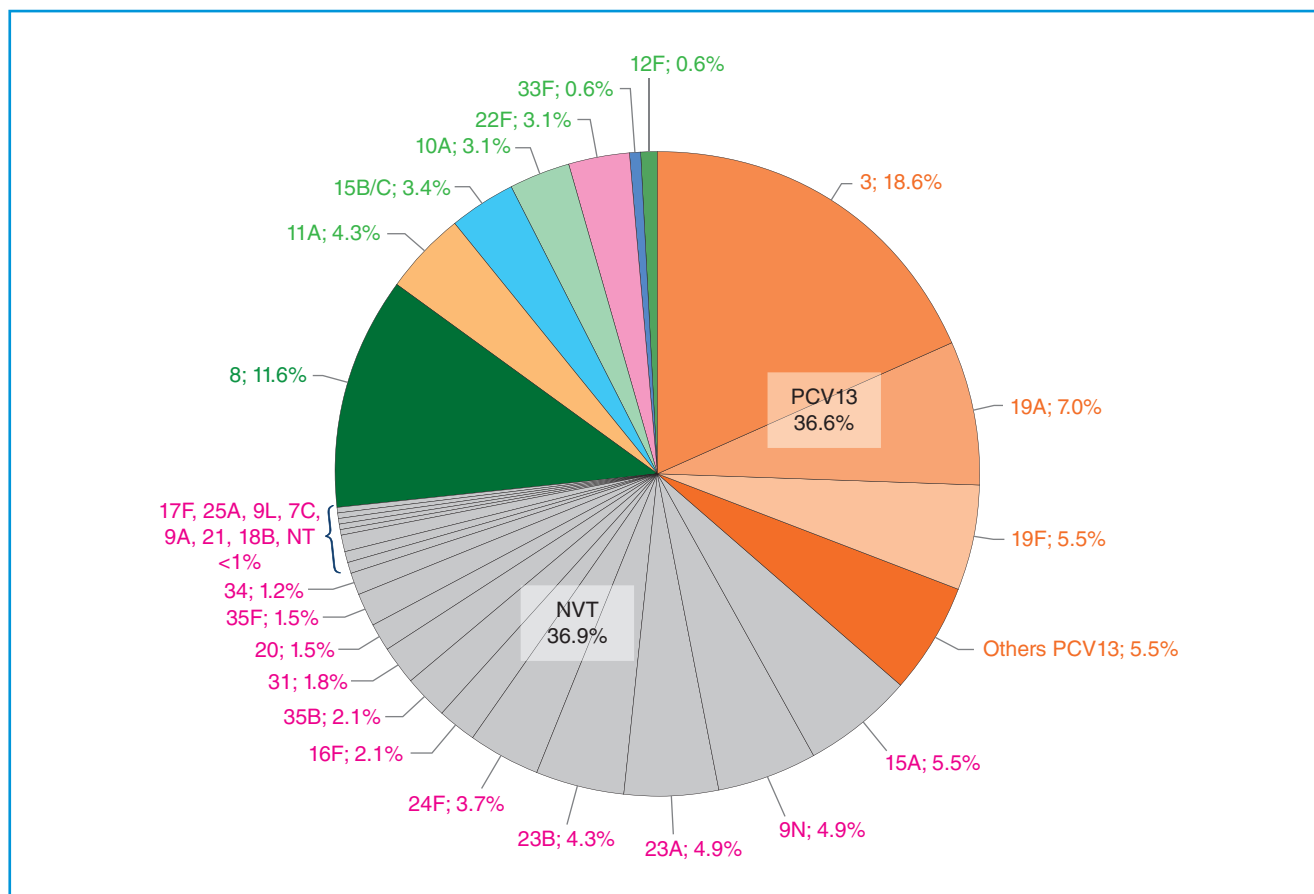


Figure 2. Distribution des sérotypes impliqués dans les infections invasives chez l'adulte de > 65 ans en France en 2023 (données du Centre National de Référence des Pneumocoques). NVT : sérotypes non vaccinaux.

Sérotypes vaccinaux encore impliqués dans les IIP chez l'enfant

Malgré l'introduction du VPC13 et une couverture vaccinale élevée, les sérotypes 3, 19A et 19F continuent de représenter respectivement 5,7 %, 5 % et 3,9 % des cas d'IIP chez l'enfant [1]. Ces sérotypes sont également les seuls SV encore détectés en portage chez les enfants vaccinés, la majorité des cas d'infections invasives survenant plusieurs années après la vaccination [3,4]. L'introduction des VPC15 ou VPC20 est peu susceptible d'affecter leur incidence.

Sérotypes additionnels inclus dans le VPC15

Le VPC15 couvre deux sérotypes supplémentaires par rapport au VPC13 : le 22F et le 33F. Ces sérotypes, rarement détectés en portage et sensibles aux bêta-lactamines, possèdent un Plnv élevé [2-4]. Leur rôle dans les IIP varie selon les pays.

- Aux États-Unis, ils représentent les deux principaux SNV impliqués dans les IIP, totalisant plus de 30 % des cas [5].
- En France, ils sont responsables d'environ 8 % des cas (22F : 3,6 %, 33F : 4,6 %), ce qui les place au-delà des 10 principaux sérotypes impliqués dans les IIP chez l'enfant [1].

Sérotypes additionnels inclus dans le VPC20

Le VPC20 couvre cinq sérotypes supplémentaires par rapport au VPC15 : 8, 10A, 11A, 12F et 15B. Leur importance varie en fonction de leur prévalence et de leur Plnv.

- **10A** : assez souvent retrouvé en portage, son Plnv n'est pas très élevé, mais il est fréquemment impliqué dans les pathologies invasives, représentant la 2^e cause d'IIP chez l'enfant. Il reste généralement sensible aux bêta-lactamines [3,5].
- **15B** : les anticorps induits protègent également contre le sérotype 15C, ces deux sérotypes très proches étant regroupés (15B/C) pour l'analyse des données épidémiologiques en Europe. Très fréquents en portage, ils présentent souvent une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Bien que leur Plnv soit faible, leur forte prévalence en portage en fait la 3^e cause d'IIP chez l'enfant [2,3,5].
- **8** : rarement détecté en portage, mais avec un Plnv élevé, il représente la 6^e cause d'IIP chez l'enfant. Ce sérotype reste sensible aux bêta-lactamines [2,6].
- **12F** : rare en portage avec un Plnv très élevé, ce sérotype évolue de manière épidémique et peut représenter un nombre important d'IIP certaines années. Il reste sensible aux bêta-lactamines [2,5].

- **11A** : fréquemment retrouvé en portage, ce sérotype présente souvent une résistance aux bêta-lactamines, avec des CMI d'amoxicilline et de céfotaxime élevées. Il a un très faible Plnv et est rarement impliqué dans les IIP, sauf chez les patients atteints de comorbidités [2,5].

Sérotypes non vaccinaux (SNV) notables non inclus dans le VPC20

Trois sérotypes méritent une attention particulière :

- **24F** : principal sérotype impliqué dans les IIP pédiatriques en France depuis près de 10 ans. Ce sérotype, qui présente un fort Plnv et une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, est souvent associé à des méningites. Sa prévalence élevée en France s'explique par la circulation d'une souche particulièrement pathogène. Toutefois, son rôle est moins marqué dans d'autres pays, comme aux États-Unis, ce qui explique son absence des VPC15 et VPC20 [1,5-7] ;
- **15A** : fréquent en portage, il est souvent associé à une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Bien que son Plnv soit faible, sa prévalence élevée en fait une cause significative d'IIP chez l'enfant [1,3,4] ;
- **23B** : également fréquent en portage avec une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Comme le 15A, son Plnv est faible, mais sa prévalence élevée en fait une cause notable d'IIP notamment de méningites [1,3,4].

Perspectives

Les apports potentiels en termes de couverture sérotypique des VPC 15 et 20-valents en France, comparé à la couverture sérotypique des VPC7 et 13-valents, sont illustrés par la figure 3. C'est l'évaluation de l'efficacité vaccinale sur le terrain, tant sur les infections invasives que sur le portage rhinopharyngé, qui viendra rapidement confirmer ces données.

Déclaration de liens d'intérêts

R. Cohen déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des participations à des boards (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi) ; pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer) ; et pour avoir été investigateur principal et coordonnateur d'études cliniques (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

C. Levy déclare des liens d'intérêts pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant et d'auditeur (MSD et Pfizer) et pour des versements substantiels au budget de l'institution ACTIV dont elle est responsable (GSK, MSD, Pfizer et Sanofi).

E. Varon déclare des liens d'intérêts pour des participations à des boards et pour des invitations à des congrès (MSD et Pfizer).

Cet article fait partie du numéro supplément *Les Infections à pneumocoque chez l'enfant en 2025* réalisé avec le soutien institutionnel de Pfizer.

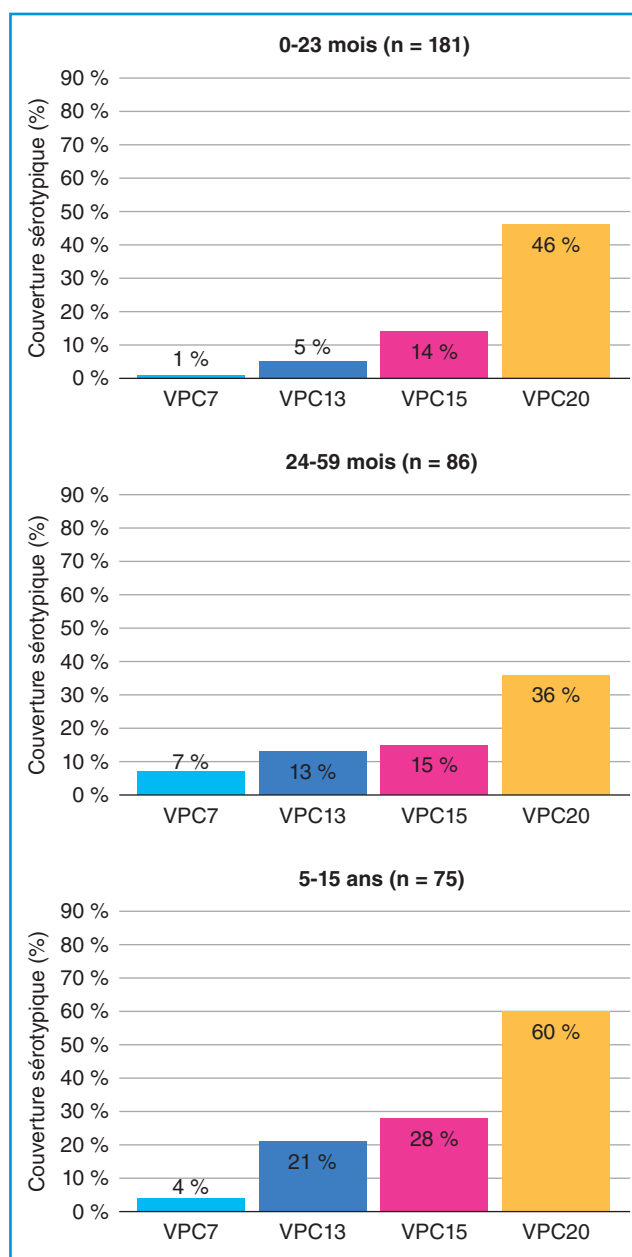


Figure 3. Couverture potentielle des VPC 7, 13, 15 et 20-valent chez l'enfant en 2023 en France.

Références

- [1] Centre national de référence des pneumocoques, Rapport annuel d'activité, données 2023.
- [2] Cohen R, Levy C, Ouldali N, et al. Invasive Disease Potential of Pneumococcal Serotypes in Children After PCV13 Implementation. *Clin Infect Dis* 2021;72:1453-6.
- [3] Cohen R, Varon E, Doit C, et al. A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine* 2015;33:5118-26.
- [4] Rybak A, Levy C, Ouldali N, et al. Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: A Pediatric Pros-

- pective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:1020.
- [5] Andrejko KL, Gierke R, Rowlands JV, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease among children in the United States between 2010 and 2019: An indirect cohort study. *Vaccine* 2024;42:3555-63.
- [6] Cohen R, Levy C, Varon E. The latest news in France before distribution of third-generation pneumococcal conjugate vaccines. *Infect Dis Now* 2024;54:104937.
- [7] Lo SW, Mellor K, Cohen R, et al. Emergence of a multidrug-resistant and virulent *Streptococcus pneumoniae* lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Microbe* 2022;3:e735-43.