

MEDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Infections à pneumocoques

Actualités 2021

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte revu le 14/05/2021

www.medecinetropicale.com

1. Introduction

Le terme de pneumocoque a été utilisé pour la première fois par Klein et Pasteur en 1881. La première description de *Streptococcus pneumoniae* a été rapportée par Chester en 1901. La première classification des streptocoques par Sherman date de 1937.

Le pneumocoque est une étiologie majeure des méningites, des pneumonies, des otites moyennes aiguës chez les enfants de moins de 5 ans. L'épidémiologie des pneumocoques a été largement modifiée avec l'introduction des vaccins anti-pneumococciques, d'abord du vaccin polysidique 23-valent au début des années 1980, puis des vaccins anti-pneumococciques conjugués à partir des années 2000. Mais, l'incidence de la pneumococcie reste élevée dans les pays en développement (PED), en particulier d'Afrique, même si la vaccination a été introduite dans la plupart des programmes nationaux de vaccination.

2. Epidémiologie

Les infections à pneumocoques peuvent entraîner des maladies invasives graves telles que la méningite, la septicémie et la pneumonie, ainsi que des infections plus bénignes, comme l'otite moyenne aiguë et la sinusite. *S. pneumoniae* est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures. La colonisation du rhinopharynx apparaît très précocement au cours des premiers mois de la vie : tous les enfants ont été en contact avec *S. pneumoniae* avant l'âge de deux ans. Le pneumocoque se transmet par les gouttelettes de Pflügge. Les nourrissons et les jeunes enfants sont les principaux réservoirs de germes, le taux de portage rhinopharyngé variant selon les régions, mais les taux de portage sont plus élevés chez les enfants des PED.

Il existe plus de 90 sérotypes de *S. pneumoniae*, mais 6 à 11 sérotypes étaient, avant l'introduction des vaccins anti-pneumococciques conjugués, à l'origine d'environ 70 % des cas de pneumococcie invasive (pathologie définie par un état morbide associé à un isolement de pneumocoques sur un site normalement stérile de l'organisme) chez les enfants de moins de 5 ans.

La plupart des cas surviennent de manière sporadique, mais d'importantes flambées de méningite dues à *S. pneumoniae* ont été signalées dans la « ceinture africaine de la méningite ».

D'après l'OMS, sur les 5,83 millions de décès survenus en 2015 dans le monde parmi les enfants de moins de 5 ans, 294 000 étaient imputables aux infections à pneumocoques. À cela s'ajoutent environ 23 300 décès parmi les enfants co-infectés par le VIH. Les taux de morbidité et de mortalité sont plus élevés dans les PED que dans les pays industrialisés, la plupart des décès étant observés en Afrique et en Asie.

Si l'incidence moyenne de la pneumococcie invasive est mal connue, elle est très élevée dans certains pays africains, chiffrée par exemple à 497 pour 100 000 au Mozambique (*versus* 44,4 pour 100 000 en Europe).

Ce sont les enfants de moins de 2 ans qui sont le plus souvent atteints de pneumococcie invasive : environ 75 % et 83 % des cas de méningite pneumococcique concernent des enfants de moins de 2 ans. Le risque de pneumococcie diminue après la petite enfance, mais ré-augmente chez les personnes âgées, ce qui fait supposer qu'une immunité naturelle est acquise et décline en raison de l'immunosénescence.

Le passage de la colonisation de l'oropharynx à la pneumococcie invasive est un phénomène assez rare, compte-tenu de l'importance du portage. Il dépend à la fois du sérotype et de l'hôte. Les âges extrêmes de la vie (moins de 2 ans, plus de 65 ans), l'immunodépression, l'asplénie, les pathologies sous-jacentes, le tabagisme, les co-infections avec les virus grippaux et le virus respiratoire syncytial prédisposeraient à l'infection pneumococcique. L'absence d'allaitement au sein exclusif, les carences nutritionnelles, la pollution à l'intérieur des maisons sont des facteurs de risque de pneumonie chez le petit enfant, ainsi que la drépanocytose, le diabète, l'asplénie, l'infection à VIH/Sida.

Des interactions sont possibles entre le SARS-CoV2 et le pneumocoque : les pneumopathies à pneumocoques augmentent le risque de décès de la COVID-19 ; les personnes vaccinées antérieurement par le PCV13 ont un risque d'infection par le SARS-CoV-2 réduit de 35 %, un risque d'hospitalisation réduit de 32 % ainsi qu'un risque de décès. Ainsi, le vaccin anti-pneumococcique à 13 valences semble protéger contre l'infection à SARS-CoV-2 et en réduire la gravité.

3. Agent pathogène

S. pneumoniae est un diplocoque encapsulé à Gram positif appartenant à la famille des *Streptococcaceae* qui rassemble plus de 150 espèces bactériennes. Elle regroupe les cocci à Gram positif dépourvus de catalase. Les facteurs de virulence de *S. pneumoniae* sont la capsule bactérienne - couche la plus externe de la bactérie - et la pneumolysine, toxine à activité cytotoxique directe sur les cellules et à effet pro-inflammatoire. L'immunité induite par une infection ou par la vaccination est spécifique au sérotype. Les pneumococcies invasives sont dues à un petit nombre de sérotypes : 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F et 23F, alors que les affections non invasives sont causées par de nombreux sérotypes différents.

4. Clinique

Plusieurs organes sont atteints par le pneumocoque. À partir du rhinopharynx, la bactérie peut se propager de manière contiguë et entraîner une otite moyenne aiguë ou une sinusite. Lorsque la bactérie envahit la circulation sanguine, elle provoque une bactériémie et peut s'étendre aux méninges, au péritoine, aux articulations. La pneumonie résulte de l'aspiration des pneumocoques présents dans le rhinopharynx, mais aussi de la propagation des microbes par voie sanguine.

4.1. Les infections de la sphère oto-rhino-laryngologique

4.1.1. L'otite moyenne aiguë (OMA) représente la première infection bactérienne de l'enfant, touchant 20 % des enfants au moins une fois par an.

Devant toute otalgie, l'examen des oreilles est impératif : il montre une membrane tympanique rouge et bombée. Le diagnostic différentiel de l'OMA à *S. pneumoniae* doit être faite avec l'OMA à *Hemophilus influenzae* qui associe otite et conjonctivite purulente. L'OMA peut se compliquer de sinusite, de mastoïdite, de méningite.

La fréquence des otites a baissé à la suite de la mise en œuvre des vaccins anti-pneumococciques conjugués. On note aussi une modification de leur présentation clinique : moins d'otalgie, de fièvre et d'otorrhée.

4.1.2. La sinusite maxillaire aiguë entraîne une fièvre supérieure à 39 °C, des céphalées, une rhinorrhée purulente, des douleurs, parfois un œdème péri-orbitaire, une sensibilité à la pression des sinus maxillaires. Les germes des sinusites aiguës de l'enfant sont les mêmes que ceux de l'OMA.

4.2. Les infections des voies respiratoires inférieures

La pneumonie acquise en milieu extra-hospitalier ou pneumonie aiguë communautaire est due principalement à *S. pneumoniae*, qui reste toujours une cause majeure bien que la vaccination et la baisse du tabagisme en aient diminué la fréquence.

Il faut recourir à la radiographie qui montre une pneumonie franche lobaire aiguë ou plus rarement une surinfection d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

L'examen cyto bactériologique des crachats est d'un intérêt limité, les conditions d'une interprétation correcte étant rarement réalisées. L'endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) est nécessaire chez l'immunodéprimé. Le diagnostic étiologique est actuellement facilité par les tests de diagnostic rapide et la détection moléculaire (PCR multiplexe) en temps réel.

Il convient de rechercher des signes de gravité : troubles de la conscience, PA systolique < 90 mm Hg, pouls > 120/mn, FR > 30/mn, température < 35 °C ou > 40 °C.

Une CRP élevée permet largement d'éliminer les pneumonies d'origine virale. Le taux de CRP est prédictif de la gravité dans les pneumopathies communautaires : un taux < 100 mg/l signerait une évolution favorable.

Chez l'enfant, la pneumonie à pneumocoque s'observe essentiellement avant l'âge de 5 ans, et la mortalité est particulièrement élevée avant l'âge de 2 ans dans les PED. Une étude chinoise récente a identifié les facteurs de risque qui sont la prématurité, les cardiopathies congénitales, les petits poids de naissance, l'asthme. Des complications ont été observées chez 5 % des enfants : convulsions ou choc, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, méningites ou septicémies empyème, emphysème. Les enfants transférés en soins intensifs étaient des nourrissons de moins d'un an. Les facteurs de risque de sévérité étaient l'âge inférieur à 12 mois, les cardiopathies, une détresse respiratoire à l'admission, une leucocytose supérieure à 12 000/mm³, une élévation de la CRP.

Chez l'adulte, la mortalité est élevée, comme le rappelle une étude récente faite au Brésil. Dans cette étude, la malnutrition, le choc septique à l'admission, l'infection à VIH/Sida, la ventilation mécanique invasive, l'âge > 65 ans, un délai supérieur à 1 jour avant l'admission en Unité de Soins Intensifs ont été associés à un taux de mortalité accru. Il y a une forte prévalence des infections à pneumocoques au cours de l'infection à VIH/Sida et des pathologies malignes. Il faut vacciner systématiquement contre le pneumocoque ces patients.

Une protection contre la pneumonie à pneumocoques est nécessaire en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Quant à la grippe, elle entraîne des complications, notamment des surinfections bactériennes à pneumocoque. Le couplage des deux vaccinations – contre le virus grippal et le pneumocoque - est le moyen le plus adapté pour réduire la fréquence des pneumopathies pneumococciques post-grippales chez les sujets à risque, du fait de leur âge, d'un déficit immunitaire ou d'une maladie respiratoire chronique, notamment d'une BPCO.

4.3. Les infections neuro-méningées

La méningite à pneumocoques est une pathologie grave avec une forte mortalité et des séquelles importantes en cas de survie.

La symptomatologie est classique : la fièvre, le syndrome méningé avec une raideur de la nuque, parfois des troubles de conscience, du comportement ou un déficit sensitivo-moteur, rarement un purpura.

La triade classique : fièvre, raideur de la nuque, troubles de la conscience n'est retrouvée que dans 5 % des cas, mais la présence de deux de ces signes est quasi-constante.

Des complications neurologiques peuvent survenir au décours de l'infection : coma, déficit neurologique focal ou crises comitiales ainsi que des complications systémiques : choc, défaillance respiratoire, rénale ou multiviscérale

Chez le nourrisson, les signes cliniques sont souvent frustrés et peu spécifiques limités à de la fièvre, des troubles digestifs, une fontanelle bombée. Des convulsions imposent une ponction lombaire.

La méningite à pneumocoques entraîne une mortalité estimée entre 20 et 30 % chez l'adulte et 10 % chez l'enfant malgré l'antibiothérapie dans les pays industrialisés. Le taux de létalité est très élevé dans les PED, jusqu'à 50 %. Des séquelles sont fréquentes, observées dans 25 % des cas : perte auditive, retard mental, troubles moteurs, convulsions, le risque de séquelles étant 3 fois plus fréquent en Afrique et en Asie qu'en Europe.

Sept marqueurs de dévolution défavorable ont été isolés : troubles de la vigilance, complications neurologiques, complications systémiques, troubles hémodynamiques (hypotension, tachycardie), présence de pathologies associées, protéinorachie élevée, faible réaction cellulaire dans le LCR.

La méningite à pneumocoques, qui est généralement une maladie endémique, peut donner lieu à de larges flambées épidémiques, comparables à celles provoquées par les méningocoques. Ainsi, dix flambées de pneumocoques ont été signalées en Afrique, à l'intérieur ou à la périphérie de la « Ceinture de la Méningite ». Sept sur dix se sont produites avant que le vaccin pneumococcique conjugué (VPC) n'ait été introduit dans les programmes nationaux de vaccination. Les enfants de moins de cinq ans constituaient la tranche d'âge la plus touchée par ces flambées. Dans les trois flambées survenues après l'introduction du VPC, les sujets de plus de cinq ans étaient les plus touchés. Le sérotype 1 était le plus fréquent, quand un sérotype a été effectué. Les stratégies pour prévenir ou atténuer ces flambées reposent sur les campagnes de vaccination réactive qui doivent être mises en œuvre dès que l'épidémie est déclarée, selon un schéma à deux doses de primo-vaccination suivies d'une dose de rappel (2p+1) chez les nourrissons.

4.4. Les autres localisations.

D'autres infections sévères peuvent être dues au pneumocoque : endocardites, péritonites, arthrites septiques. Des péritonites ont été observées chez les femmes porteuses de dispositif intra-utérin.

5. Diagnostic

Le diagnostic de la pneumococcie est bactériologique. *S. pneumoniae* est une bactérie fragile qui nécessite pour la cultiver l'utilisation de gélose au sang.

La bactérie est isolée à partir du sang ou d'un autre site normalement stérile comme le LCR. Pour le diagnostic de infections respiratoires basses, l'expectoration étant contaminée par la flore oropharyngée, il faut avoir recours aux méthodes invasives (fibroscopie, LBA, ponction transtrachéale), techniques réservées aux malades hospitalisés

Le diagnostic bactériologique comprend l'examen microscopique par la coloration de Gram qui montre des cocci Gram positif groupés en diplocoques présentant un aspect « en flamme de bougie » ; la culture et l'identification de *S. pneumoniae* par la coloration de Gram, l'absence de catalase, la sensibilité à l'optochine, la lyse aux sels biliaires et le sérotypage par l'agglutination des colonies avec les particules de latex. La culture permet la réalisation de l'antibiogramme.

La recherche des antigènes solubles par immunochromatographie sur membrane (test Binax Now ® *Streptococcus pneumoniae urinary antigen*) dans les urines permet un diagnostic rapide par reconnaissance du polysaccharide C commun à toutes les souches. Il a été validé pour le diagnostic de la pneumonie et de la méningite. L'évolution de la biologie moléculaire a permis la mise au point de PCR multiplexe, en particulier dans les méningites et les infections respiratoires graves, adaptés à l'urgence. Les PCR multiplexes permettent, à partir d'un seul échantillon (LCR, LBA...) de détecter toute une série de pathogènes, dont *S. pneumoniae*. Ces tests sont plus sensibles que la culture bactérienne, surtout chez les patients ayant déjà reçu une antibiothérapie.

6. Traitement

Le traitement est basé sur les antibiotiques. Le choix de l'antibiotique et la durée du traitement dépendent du site d'infection et du profil de sensibilité aux antibiotiques. Les β -lactamines restent les antibiotiques de référence, malgré la moindre sensibilité de certaines souches de *S. pneumoniae* vis-à-vis de ces molécules. Au sein de cette famille, les molécules les plus actives sont les aminopénicillines et les céphalosporines de 3^{ème} génération. Les pneumocoques ont acquis des résistances aux macrolides et aux fluoroquinolones.

Le traitement probabiliste des méningites repose sur les céphalosporines (céfotaxime 300 mg/kg/j en IV ou ceftriaxone 100 mg/kg/j en IV) avec une corticothérapie administrée dès la première administration d'antibiotique à la dose de 0,015 mg/kg chez l'enfant et de 10 mg chez l'adulte, dose initiale à répéter toutes les six heures pendant quatre jours.

Le traitement probabiliste de la pneumonie chez l'enfant est l'amoxicilline à raison de 80-100 mg / kg / j en 3 prises. Chez l'adulte, l'amoxicilline est prescrite à la dose de 3 g / j avec réévaluation du patient après 48 à 72 heures de traitement. S'il existe des signes de gravité, le traitement associe une céphalosporine de 3^{ème} génération à un macrolide par voie IV. On y associe kinésithérapie, hydratation, oxygénothérapie. Il ne faut pas classiquement prescrire de corticoïdes, sauf si l'enfant présente un *wheezing*.

Le traitement de l'OMA à pneumocoque repose sur l'amoxicilline en première intention : 80-90 mg/kg/j pendant 8 à 10 jours chez l'enfant de moins de 2 ans, pendant 5 jours après 2 ans. En cas d'échec, l'antibiothérapie associe amoxicilline + acide clavulanique à prescrire en première intention en cas de syndrome otite-conjonctivite (forte probabilité d'infection à *H. Influenzae*). La paracentèse est faite chez les nourrissons de moins de 3 mois et en cas d'otites récidivantes (isolement du germe, antibiogramme).

Dans la sinusite, l'antibiothérapie repose sur l'association amoxicilline + acide clavulanique.

7. Prophylaxie : les vaccins conjugués

Le vaccin conjugué 7-valent anti-pneumococcique (PCV7) a d'abord été disponible. Il ciblait les sérotypes responsables d'infections pneumococciques invasives chez l'enfant (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Il était très immunogène, y compris avant l'âge de 2 ans. La durée de protection était de 5 ans. Il a été intégré dans les programmes nationaux de vaccination infantile (nourrissons âgés de 2 mois à 2 ans). Cependant, a été rapidement notée une augmentation de l'incidence des pneumococcies causées par des sérotypes non couverts par le PCV7.

Les vaccins polysidiques conjugués, vaccins 10-valent (PCV 10) et 13-valent (PCV 13), sont homologués pour une utilisation chez les enfants de moins de 5 ans.

Le PCV 10 contient 10 sérotypes, à savoir 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F. Le PCV 13 contient 13 sérotypes, à savoir 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, et 23F. Le

VPC10 se présente sous forme d'une seringue à dose unique, d'un flacon à dose unique sans agent conservateur ou d'un flacon à 4 doses contenant un conservateur. Le VPC13 est disponible sous forme d'une seringue pré-remplie à dose unique, de flacon à dose unique sans conservateur ou d'un flacon à 4 doses avec conservateur. Le volume d'une dose est de 0,5 mL.

Pour le PCV 10 et le PCV 13, il existe plusieurs schémas d'administration. L'OMS recommande d'administrer les PCV aux nourrissons selon un calendrier à 3 doses pouvant être appliqué sous forme de schéma 2p+1 ou 3p+0 dès l'âge de 6 semaines. Le schéma 2p+1 consiste à administrer 2 doses de primovaccination espacées de deux mois à partir de l'âge de 2 mois (6 semaines pour le PCV 10), suivies d'une dose de rappel au moins 6 mois après la deuxième dose pour le PCV 10 et à l'âge de 11-15 mois pour le PCV 13. Le schéma 3p+0 consiste à administrer 3 doses de primovaccination avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. Il a été démontré que le PCV 10 et le PCV 13 sont tous deux efficaces et sans danger et qu'ils ont des effets à la fois directs (chez les personnes vaccinées) et indirects (chez les sujets non vaccinés vivant dans des communautés comptant des enfants vaccinés) contre les pneumocoques provoqués par les sérotypes vaccinaux. Le schéma 2p+1 présenterait des avantages par rapport au schéma 3p+0 car des titres plus élevés d'anticorps sont induits au cours de la deuxième année de vie, ce qui pourrait jouer un rôle important dans le maintien de l'immunité collective

Les réactions indésirables les plus fréquentes sont une rougeur au point d'injection, une fièvre inférieure à 40 °C.

Ces vaccins peuvent être administrés en même temps que les vaccins monovalents ou combinés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite, *H. influenzae* type b, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, les méningocoques du groupe C ou les rotavirus.

Le VPC 10 et le VPC 13 ont tous deux un impact considérable sur la pneumonie, la pneumococcie invasive imputable aux sérotypes vaccinaux et le portage rhinopharyngé. L'introduction du PCV 13, qui a 3 sérotypes additionnels par rapport au PCV 10, a été suivie d'une réduction significative du portage des souches appartenant aux sérotypes correspondants et des souches résistantes. Dans les pays où le vaccin à 13 valences a été introduit, la plupart des infections invasives à pneumocoques sont dues actuellement à des souches non représentées dans le vaccin 13 valences.

En 2018, 144 pays ont introduit le PCV. La couverture vaccinale par le PCV3 est de 47 % dans le monde (11 % en 2010). Elle est de 73 % pour la Région Africaine.

Chez les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection à pneumocoques, le schéma vaccinal est renforcé comprenant une primo-vaccination à trois injections (2 mois, 3 mois, 4 mois) du vaccin 13-valent, suivies d'un rappel. À partir de l'âge de 2 ans, la vaccination des patients à risque est effectuée avec un vaccin conjugué 13 valent chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans.

Elle est effectuée avec le vaccin conjugué 23 valent (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33) chez les adultes et les enfants de 5 ans et plus. Elle s'adresse aux patients immunodéprimés et aux patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infections à pneumocoques (cardiopathie congénitale, BPCO, asthme sévère, insuffisance rénale, hépatopathie chronique, diabète non équilibré, brèche ostéo-méningée...). En France, ce schéma vaccinal est recommandé chez les personnes à risque d'infection à pneumocoque depuis le calendrier vaccinal 2017.

En France, la vaccination contre le pneumocoque (13 valences) est obligatoire chez les enfants (nés après le 1^{er} janvier 2018) Elle fait actuellement l'objet d'une recommandation

spécifique chez les sujets de plus de 65 ans (23 valences), même chez ceux qui ne présentent pas de facteur de risque dans de nombreux pays (hors de France).

8. Conclusion

Le pneumocoque est une des étiologies majeures des infections respiratoires communautaires (pneumonies, otites moyennes aiguës) et des méningites, en particulier chez le jeune enfant âgé de moins de 2 ans. Le traitement de première intention repose toujours sur les β -lactamines, malgré une sensibilité diminuée du pneumocoque à ces molécules. Le vaccin anti-pneumococcique conjugué 13-valent permet actuellement un recul de l'incidence des pneumococcies invasives.

Références

- Janoir C, Varon E. Infections à pneumocoques. EMC – Maladies infectieuses 2014 ; 11(3) : 1-17 [Article 8-012-A-10].
- Espinoza R, Silva JRLE, Bergmann A et coll. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia : a multicenter cohort study. J Crit Care 2018 ; 50 : 82-86.
- Thierry J, Ros A, Masseron Th. Pneumocoque. In Précis de Bactériologie clinique, Eska 2018, n° 42, pp 696-704.
- OMS. Vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans : note de synthèse de l'OMS – février 2019. REH 2019, 94, 85-103.
- Shan W, Shi T, Chen K et coll. Risk factors for severe community-acquired pneumonia among children hospitalized with CAP younger than 5 years of age. Pediatr Infect Dis J 2019 ; 38 : 224-229.
- Hernstadt H et coll : Changing epidemiology and predisposing factors for invasive pneumococcal disease at two Australian tertiary hospitals. Pediatr Infect Dis J 2020;39:1-6
- OMS. Utilisation des vaccins antipneumococciques dans le cadre des flambées épidémiques communautaires : note de synthèse de l'OMS. REH 2021 ; 96 : 105-110.