

Impact du vaccin pneumococcique conjugué sur les pneumopathies en pédiatrie

Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in children

E. Bingen

Service de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Disponible sur internet le 16 septembre 2005

Résumé

L'analyse de l'impact d'un vaccin dans une pathologie infectieuse peut représenter un moyen indirect d'évaluer l'importance de cette pathologie lorsque le diagnostic est difficile. En ce qui concerne le vaccin pneumococcique conjugué l'ensemble des études rapporte une efficacité proche de 90 % (90–97 %) dans les pathologies invasives à pneumocoque de sérotypes inclus dans le vaccin chez les enfants correctement vaccinés de moins de deux ans. Les études d'efficacité vaccinale chez les enfants de moins de deux ans suggèrent que le pneumocoque serait responsable de plus de 30 % des pneumonies si l'on tient compte de la couverture vaccinale proche de 80 % avec le vaccin heptavalent conjugué. En conclusion les vaccins pneumococciques conjugués ont montré leur efficacité dans la réduction des pneumonies à pneumocoque et de la mortalité en pédiatrie.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Analysis of the impact of a vaccine for an infectious disease is an indirect approach to the evaluation of the importance of the disease when the diagnosis is difficult. *Streptococcus pneumoniae* is the most important cause of severe pneumonia. Pneumococcal conjugate vaccine (PnCV) may be used as a probe to define the burden of pneumococcal disease and better characterize the clinical presentation of pneumococcal pneumonia. The reduction in the overall incidence of radiologically defined pneumonia suggests that about 30% of episodes of pneumonia are due to *S. pneumoniae*. Pneumococcal conjugate vaccine has high efficacy against radiological pneumonia and invasive pneumococcal disease, and can substantially reduce the burden of diseases and improve children survival.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : *S. pneumoniae* ; Pneumonie ; Vaccin pneumococcique conjugué

Keywords: *S. pneumoniae*; Pneumonia; Pneumococcal conjugate vaccine

Les pneumonies représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité en pathologie infectieuse pédiatrique. Environ 50 000 cas de pneumonies à pneumocoque sont observés par an aux États-Unis chez l'enfant [1]. Elles sont

responsables d'environ 20 % des dix millions de décès de pneumonie dans le monde chez l'enfant [2]. L'impact d'un vaccin pneumococcique conjugué sur les pneumonies à pneumocoque est difficile à évaluer car leur diagnostic reste difficile à poser. En effet, le manque de critères ayant une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans le diagnostic étiologique des pneumonies est un handicap certain pour évaluer le bénéfice d'un vaccin pneumococcique conjugué.

Adresse e-mail : edouard.bingen@rdb.ap-hop-paris.fr (E. Bingen).

Les critères cliniques utilisés pour le diagnostic des pneumonies bactériennes ont une bonne sensibilité (80 %), mais une faible valeur prédictive positive (25 %) [3]. Aucun signe clinique ne permet de différencier aisément une étiologie virale d'une étiologie bactérienne [4], ce d'autant que l'infection virale peut précéder l'infection bactérienne. Cependant l'âge, le tableau clinique et le contexte dans lequel elle se situe permettent une orientation étiologique [4,5]. Avant trois ans, les virus et le pneumocoque prédominent, après trois ans, c'est le pneumocoque et *Mycoplasma pneumoniae*. La radiographie thoracique a une sensibilité variable, de 75 % pour certains auteurs [6,7] 42 à 80 % pour d'autres, et une spécificité de 42 à 100 % [8–10]. Le caractère systématisé d'un syndrome alvéolaire radiologique typique même s'il évoque en priorité, dans un contexte clinique, une pneumonie à pneumocoque, n'est pas spécifique et peut être lié à une infection virale ou à *M. pneumoniae*. À l'inverse, un aspect d'infiltrat diffus bilatéral plus compatible avec une pneumonie virale ou une bactérie atypique n'exclut cependant pas l'atteinte bactérienne pneumococcique [11–13]. Parmi les paramètres biologiques l'hémoculture représente l'examen de référence qui possède une excellente spécificité mais manque de sensibilité [14]. Celle-ci n'est positive au mieux que dans 10 % des cas [15–17]. Plusieurs raisons ont été évoquées : une faible magnitude de bactériémie, la petite quantité de sang prélevé, une antibiothérapie antérieure ou l'autolyse spontanée du pneumocoque [18–21]. La biopsie pulmonaire proposée par certains auteurs reste exceptionnellement utilisée [22]. La sérologie réservée à des laboratoires de recherche, manque de spécificité et n'apporte qu'un diagnostic rétrospectif. La recherche des Ag solubles par la méthode Binax reposant sur la mise en évidence du polysaccharide C pariétal est intéressante chez l'adulte, mais moins chez l'enfant en raison du risque de faux-positifs associé au portage. La PCR ne possède pas de sensibilité supérieure à celle de l'hémoculture en raison de faux-positifs dans le sang [23]. Au contraire pour d'autres auteurs cette technique aurait une bonne sensibilité dans le diagnostic des patients sous traitement ou dans les pneumonies non bactériémiques [14].

L'analyse de l'impact d'un vaccin dans une pathologie infectieuse peut représenter un moyen indirect d'évaluer l'importance de cette pathologie lorsque le diagnostic est difficile. Une telle approche a été utilisée avec le vaccin vis-à-vis de *Haemophilus influenzae* sérotype b (Hib) en Gambie et au Chili [24] où il a été observé que celui-ci prévenait 20 % des cas de pneumonie avec une image radiographique présentant une opacité parenchymateuse [24,25], suggérant que Hib est responsable d'une plus forte proportion de pneumonies sévères qu'on pouvait le suspecter.

En ce qui concerne le vaccin pneumococcique conjugué l'ensemble des études rapporte une efficacité proche de 90 % (90–97 %) dans les pathologies invasives à pneumocoque de sérotypes inclus dans le vaccin chez les enfants correctement vaccinés de moins de deux ans [26].

Différentes études ont évalué l'impact de ce vaccin dans les pneumonies. Ces études peuvent donc représenter une approche indirecte de l'évaluation de la place du pneumocoque dans les pneumonies de l'enfant.

L'étude californienne [27] en 2000 a porté sur l'efficacité du vaccin pneumococcique à sept valences (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) conjuguées à la protéine CRM₁₉₇, protéine dérivée de l'anatoxine diphtérique administré à 2, 4, 6 et 12 à 15 mois dans les pneumonies. Dans le groupe traité il a été observé une réduction de 11 % des consultations pour pneumonie [27], de 33 % des pneumonies avec un diamètre du foyer radiologique inférieur à 2,5 cm et de 73 % des pneumonies lorsque le diamètre du foyer radiologique était supérieur à 2,5 cm et de 87 % des pneumonies bactériémiques.

L'étude de Cutts [28] en Gambie entre 2000 et 2003 a concerné 8189 enfants de moins de un an ayant reçu trois doses du vaccin conjugué nonavalent, comprenant les sept sérotypes du vaccin heptavalent auxquels ont été ajoutés les sérotypes 1 et 5, avec un intervalle d'au moins 25 jours entre les doses par rapport à 8719 enfants dans le groupe placebo. Dans le groupe placebo 65 % des pneumocoques isolés au cours des épisodes invasifs appartenaient aux neuf sérotypes du vaccin nonavalent et 48 % aux sérotypes inclus dans le vaccin heptavalent. Dans le groupe traité, 2172 enfants ont eu un diagnostic clinique de pneumonie dont 207 un diagnostic radiologiquement confirmé. L'efficacité observée en per-protocole du vaccin est de 7 % (IC 95 % ; 1–12) dans le groupe d'enfants ayant eu un diagnostic clinique de pneumonie et de 37 % (IC 95 % ; 27–45) dans celui ayant une condensation alvéolaire et ou un épanchement pleural à la radiographie [28]. En outre, ces auteurs retrouvent une réduction de 16 % de la mortalité dans le groupe vacciné. Cette étude permet ainsi d'évaluer la place des pneumonies dans les causes de décès dans les pays en voie de développement.

Mahdi et al. [29] ont analysé l'efficacité du vaccin nonavalent conjugué en Afrique du Sud dans les pneumonies chez 39 836 enfants randomisés en double insu ayant reçu le vaccin ou le placebo à 6, 10 et 14 semaines d'âges chez des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH ⊕) et VIH ⊖.

L'impact du vaccin dans la prévention des pneumonies radiologiquement confirmées par une opacité parenchymateuse et ou un épanchement pleural est de 25 % [IC 95 % ; 4,40] chez les enfants VIH ⊖ et de 8 % [IC 95 % ; -15,27] chez les enfants VIH ⊕. Elle est de 50 % dans les pneumonies bactériémiques. Cette étude suggère par ailleurs que seul 37,8 % des patients avec une pneumonie à pneumocoque présentaient une image radiologique à type de consolidation alvéolaire. Bien qu'un délai entre la survenue clinique et les images radiologiques de pneumonie puisse expliquer ce paradoxe, il semble bien que bon nombre de pneumonies à pneumocoque n'aient pas de traduction radiologique à type de

consolidation alvéolaire. La fréquence élevée de surinfections à pneumocoque au cours des pneumonies virales (31 %) [30] a été associée au faible apport de l'imagerie dans la distinction entre une étiologie virale et une étiologie bactérienne [11–13].

Une étude plus récente de Black [31] aux États-Unis en 2002 avec le vaccin heptavalent conjugué administré à 2, 4, 6 et à 12–15 mois montre en analyse perprotocole dans le groupe traité une diminution de 4,3 % [95 % IC ; -3,5, 11,5] des pneumonies définies par des critères cliniques et de 20 % [95 % ; 4,4, 34] des épisodes de pneumonies avec une radiographie présentant une consolidation alvéolaire et ou avec empyème [31].

Globalement, la responsabilité de *S. pneumoniae* a été retrouvée dans 13 à 28 % des pneumonies lorsque le diagnostic était porté par l'hémoculture, par les antigènes solubles sériques ou urinaires et, dans les pays nordiques, par des études sérologiques ou même des ponctions pulmonaires [22]. Les études d'efficacité vaccinale chez les enfants de moins de deux ans soulignent la faible spécificité associée au diagnostic clinique de pneumonie bactérienne et suggèrent que le pneumocoque serait responsable de plus de 30 % des pneumonies si l'on tient compte de la couverture vaccinale proche de 80 % avec le vaccin heptavalent conjugué.

Cependant, l'absence de corrélation satisfaisante entre les images radiologiques et la nature du micro-organisme responsable (bactérie ou virus) peut sous-estimer l'efficacité du vaccin pneumococcique conjugué. Madhi et al. ont associé l'imagerie à l'étude de la CRP et de la procalcitonine (PCT). L'efficacité du vaccin en présence d'une radiographie avec opacité compatible avec une pneumonie bactérienne associée à une CRP supérieure à 120 mg/l est de 38 % et de 46 % avec une PCT supérieure ou égale à 5 ng/ml. L'association d'une CRP supérieure ou égale à 120 mg/l et d'une PCT supérieure ou égale à 5 ng/ml a montré une réduction de 64 % des pneumonies lorsqu'il existait une radiographie compatible [32]. L'utilisation de marqueurs de l'inflammation permet d'augmenter la spécificité car l'impact du vaccin devient ainsi proche de celui obtenu dans les pneumonies bactériennes.

En conclusion les vaccins pneumococciques conjugués ont montré leur efficacité dans la réduction des pneumonies à pneumocoque et de la mortalité en pédiatrie.

Références

- [1] Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460–8.
- [2] Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002;2:25–32.
- [3] Mulholland EK, Simoes EA, Costales MO, McGrath EJ, Manalac EM, Gose S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:77–81.
- [4] Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987;111:194–200.
- [5] Kays MA, Pichichero ME. Outpatient management of pediatric pneumonias. *Semin Pediatr Infect Dis* 1990;1:340–8.
- [6] Swischuk LE, Hayden CK. Viral vs bacterial pulmonary infections in children (is roentgenographic differentiation possible?). *Pediatr Radiol* 1986;16:278–84.
- [7] Bettenay FA, de Campo JF, McCrossin DB. Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatr Radiol* 1988;18:453–4.
- [8] Margolis P, Gandomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998;279:308–13.
- [9] McCarthy PL, Kahn JS, Shapiro E, Klig J. Fever without apparent source on clinical examination, infectious diseases, and lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:101–16.
- [10] Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:143–8.
- [11] Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* 1993;82:360–3.
- [12] Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438–41.
- [13] Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. Chest x-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis: correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:219–25.
- [14] Michelow IC, Lozano J, Olsen K, Goto C, Rollins NK, Ghaffar F, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae*. Lower respiratory infection in hospitalized children by culture, polymerase chain reaction, serological testing, and urinary antigen detection. *Clin Infect Dis* 2002;34:1–11.
- [15] Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986–91.
- [16] Ruuskanen O, Hohynek H, Ziegler T, Capeding R, Rikalainen H, Huovinen P, et al. Pneumonia in childhood: etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:217–23.
- [17] Teele DW, Pelson SI, Grant MJ, Herskowitz J, Rosen DJ, Allen CE, et al. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a "walk-in" clinic. *J Pediatr* 1975;87:227–30.
- [18] Bell LM, Alpert JM, Campos JM, Plotkin SA. Routine quantitative blood cultures in children with *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 1985;76:901–4.
- [19] Austrian R. Pneumococci. In: Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS, editors. *Microbiology*. Philadelphia: Lippincott; 1990. p. 515–24 (Eth ed).
- [20] Zhang Y, Issacman DJ, Wadowsky RM, Rydquist-White J, Post JC, Ehrlich GD. Detection of *Streptococcus pneumoniae* in whole blood by PCR. *J Clin Microbiol* 1995;33:596–601.
- [21] Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol* 2000;38:2181–5.

- [22] Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis* 2001;32:715–26.
- [23] Dagan R, Shriker O, Hazan I, et al. Prospective study to determine clinical relevance of detection of pneumococcal DNA in sera of children by PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36:669–73.
- [24] Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349:1191–7.
- [25] Lagos R, Horwitz I, Toro J, et al. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Children infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:216–22.
- [26] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- [27] RCP. Étude Prevenar.
- [28] Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Adegbola RA for the gambian pneumococcal vaccine trial group. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1139–46.
- [29] Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and — uninfected children. *Clin Infect Dis* 2005;40:1511–8.
- [30] Madhi SA, Klugman KP, and the vaccine trialist group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004;10:811–3.
- [31] Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810–5.
- [32] Madhi SA, Heera JR, Kuwanda L, Klugman KP. Use of procalcitonin and C-reactive protein to evaluate vaccine efficacy against Pneumonia. *Plos Med* 2005;2:147–51.