



Streptococcus pneumoniae ou pneumocoque est une bactérie commensale de la sphère ORL mais aussi un important agent pathogène responsable d'infections respiratoires, ORL et méningées. Les pénicillines sont depuis les années 1940 le traitement de référence des infections à pneumocoque. Cependant, depuis les années 1970, sont apparues des souches de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP). Les PSDP ont engendré des difficultés thérapeutiques dans les infections invasives à pneumocoques (IIP). Diverses solutions diagnostiques, thérapeutiques et récemment vaccinales ont permis d'améliorer la prise en charge des IIP à PSDP.

Pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines, conséquences et avancées thérapeutiques

Action antibactérienne des β -lactamines

Les β -lactamines (BL) bloquent par liaison irréversible les Protéines Liant les Pénicillines ou PLP qui interviennent dans la synthèse de la paroi bactérienne. Ce mécanisme permet la bactériostase et déclenche le système autolytique responsable d'une bactéricidie, temps-dépendante. Cette bactéricidie intervient dès l'atteinte des CMI mais tue lentement. La durée d'exposition de la bactérie au-dessus de la CMI est le facteur primordial d'efficacité des BL. La pharmacocinétique et la fréquence d'administration permettent de maintenir les concentrations au site infectieux au-dessus de la CMI (Figure 1).

Les CMI des pénicillines des souches sauvages de pneumocoques sont particulièrement faibles (10 fois plus faibles que les CMI des autres Streptocoques) et l'amoxicilline est le traitement de première intention des infections bactériennes aiguës respiratoires communautaires (otites, sinusites et pneumonies simples hors contexte grippal).

Mécanisme de résistance du pneumocoque

Le pneumocoque a naturellement la faculté d'absorber de l'ADN extérieur dont des gènes de PLP d'autres espèces Streptocoques de la sphère ORL. Ces fragments de gènes présentent des zones d'homologie importante avec les PLP du pneumocoque qui permettent une recombinaison du gène de PLP en un gène mosaïque qui va modifier l'affinité de la PLP aux BL d'un facteur 2 à 100. L'utilisation répétée des BL augmente la pression de sélection des

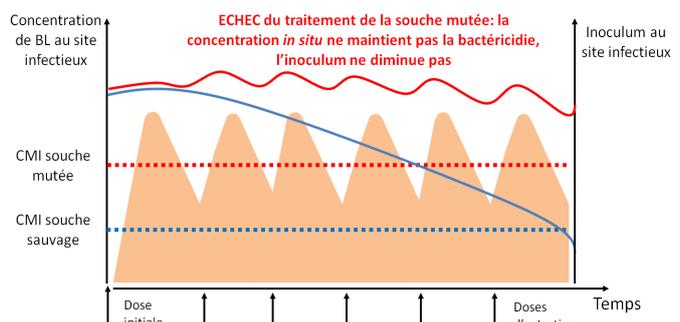
pneumocoques ayant des PLP mutées au niveau de la flore commensale de la sphère ORL.

Note: L'acide clavulanique n'a aucune influence sur ce mécanisme.

Dépistage des PSDP et mesure de la résistance aux BL

Les souches de pneumocoques des isolats d'examens microbiologiques font toutes l'objet d'un dépistage d'une sensibilité diminuée aux pénicillines par un test à l'oxacilline. Si le test est négatif, la souche est très sensible aux BL; si le test est positif, la souche est un PSDP dont les CMI aux principales BL sont mesurées. L'augmentation des CMI expose au risque d'échec thérapeutique puisque la concentration résiduelle de BL au site infectieux assurée par la posologie peut devenir insuffisante pour dépasser de façon prolongée la CMI de la souche. La bactéricidie par la BL est alors interrompue à chaque moment où la concentration *in situ* est inférieure à la CMI, et l'inoculum bactérien ne diminue pas (Figure 1).

Figure 1: Efficacité de la bactéricide des BL en fonction de la concentration de BL au site infectieux (courbe orange) et en fonction de la CMI d'une souche sauvage (bleu) ou mutée au niveau des PLP (rouge). La courbe pleine montre l'évolution de l'inoculum bactérien.



Conséquences et avancées thérapeutiques

L'augmentation des CMI des PSDP n'a réellement un impact sur la thérapeutique que dans les sites où la diffusion des BL est défavorable: le LCR et le liquide auriculaire. L'augmentation des PSDP n'a affecté ni le taux d'échec thérapeutique ni le taux de mortalité des pneumonies communautaires à pneumocoque. En revanche, le traitement antibactérien des **otites moyennes aiguës** (OMA) et des **méningites** a été modifié en cas de PSDP.

Le traitement des OMA utilise l'amoxicilline ± acide clavulanique en première intention à 80 mg/kg/j (3g/j chez l'adulte) puis en cas d'échec thérapeutique 70 mg/kg/j d'amoxicilline sont ajoutés au traitement initial afin de doubler la concentrations *in situ* et la maintenir au-dessus de la CMI des PSDP.

Le traitement des méningites en première intention utilise, en association à la ceftriaxone ou au cefotaxime, la vancomycine.

Mais les modifications de posologie sont peu satisfaisantes dans les cas d'infection à PSDP chez les sujets fragiles. Les IIP restent une cause infectieuse majeure de morbidité et de mortalité pour ces patients : nourrissons, immunodéprimés, pathologies chroniques qui favorisent la survenue ou aggravent le pronostic de ces infections.

Le **vaccin pneumococcique** (VP) est apparu dans les années 2000 pour diminuer les IIP et leur gravité chez les nourrissons et les patients immunodéprimés. En plus de l'efficacité très significative de la vaccination sur les IIP, le rapport 2013 du Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP) montre une diminution significative des PSDP dans les IIP consécutive à la vaccination par le VPC7 (Prevenar®) puis par le VPC13 (Prevenar 13®). En 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique a publié les recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'IIP. Ces recommandations étendent la couverture vaccinale aux patients **immunodéprimés** et aux patients immunocompétents mais porteurs d'une **maladie sous-jacente** prédisposant aux IIP (Tableau 1).

Le protocole vaccinal utilise l'injection du vaccin conjugué VPC13 permettant d'obtenir une meilleure immunisation et l'injection de VP23 (Pneumovax®) protégeant contre le maximum de sérotypes de pneumocoque.

Cette actualisation de la vaccination anti-pneumococcique a pour objectif de continuer à diminuer la morbidité et la mortalité des IIP tout en diminuant la pression de sélection des PSDP et en préservant l'efficacité des BL.

Tableau 1: Facteurs prédisposant aux IIP, risque d'IIP et recommandations de la vaccination anti-pneumococcique.

Facteur prédisposant	Facteur d'augmentation du risque d'IIP	Vaccination anti-pneumococcique recommandée
Immunodépression : Cancer, VIH et asplénie ou hyposplénie	> 30	Oui
Immunodépression liée au traitement immunosuppresseur (greffe, rhumatisme inflammatoire traité)	3	Oui
Immunodépression liée à un syndrome néphrotique	/	Oui
Insuffisance rénale (même avant dialyse)	2 - 3	Oui
pathologies cardiovasculaires chroniques (athérosclérose, angor, et insuffisance cardiaque)	6	Oui pour les insuffisances cardiaques
Insuffisance respiratoire, BPCO, emphysème	5	Oui
Asthme sévère sous traitement continu	12	Oui
Tabagisme	4	Non
Hépatopathie chronique alcoolique	>30	Oui étendue aux hépatopathies chroniques d'étiologie autre
Diabète	2 - 3 avec augmentation de la mortalité	Oui dans le cas d'un diabète non équilibré par régime simple
Anomalie anatomiques avec brèches cérébro-méningée : fracture de la base du crâne, brèches de l'éthmoïde, du rocher, des méningocèles et implants cochléaires	Augmentation du risque de méningite	Oui

En Résumé

Le pneumocoque est un important agent d'infections respiratoires et invasives.

Les PSDP sont dépistés par le test à l'oxacilline et posent des problèmes thérapeutiques essentiellement dans les otites, les méningites et les IIP des patients fragiles.

Pensez à vacciner les patients fragiles en prévention du risque d'IIP et d'infection à PSDP.

Liens et références

<http://cnr-pneumo.fr/>
<http://www.eucast.org/>
<http://www.sfm-microbiologie.org/>
<http://www.infectiologie.com/site/index.php>
<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Accueil>

- Courvalin P., Leclercq R, Bingen E. Antibiogramme. 2ème édition. éditions ESKA
 - SPILF-SFP-GPIP - Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant - Novembre 2011
 - HCSP. Avis sur les recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. 25 avril 2013