

## AVIS

### relatif aux 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

*Streptococcus pneumoniae* est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les adultes, notamment en raison d'infections invasives (septicémies, méningites,...) et de pneumonies. Le risque est particulièrement élevé chez les personnes immunodéprimées, chez les personnes âgées et les malades atteints de pathologies qui favorisent la survenue ou aggravent le pronostic de ces infections [1]. Des recommandations de vaccination par le vaccin polysidique comportant 23 valences (VP 23) existent déjà pour certains de ces patients.

Le vaccin pneumococcique polysidique conjugué comportant 13 sérotypes (VPC 13) a d'abord obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans et fait actuellement l'objet d'une recommandation d'administration systématique chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans. Il a obtenu récemment son extension d'AMM chez les adultes âgés de plus de 50 ans puis chez les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus<sup>1</sup>.

Le Comité technique des vaccinations a mis en place un groupe de travail dans le but de déterminer la place du vaccin pneumococcique conjugué 13 valent VPC 13 pour la prévention des infections à pneumocoque chez les personnes âgées de plus de 2 ans. Par ailleurs, dans le cadre plus vaste de la vaccination des personnes immunodéprimées, des recommandations concernant le pneumocoque ont déjà été émises [2].

Le Haut Conseil de la santé publique souligne en préambule les difficultés générées par les points suivants :

- l'évolutivité des tranches d'âge concernées par l'AMM durant la période d'expertise ;
- l'incertitude concernant l'impact de la vaccination des adultes. En effet, il est attendu que la vaccination des enfants avec une couverture vaccinale élevée entraîne une immunité de groupe avec un impact sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) de l'adulte : une vaccination large des adultes en dehors des personnes à risque avéré aurait d'autant moins d'intérêt que cet impact serait plus fort.
- l'effet protecteur de cette vaccination vis-à-vis des pneumonies chez l'adulte ne devrait être connu qu'en 2014 après publication des résultats de l'étude d'efficacité actuellement en cours aux Pays-Bas [3].

<sup>1</sup> Avis favorable du « Committee for Medical Products for Human Use » (CHMP) de l' « European Medicines Agency » en date du 30 mai 2013 pour une à extension d'indication dans la prévention des infections invasives à pneumocoque chez les adultes  $\geq$  18 ans.

**Le Haut Conseil de la santé publique a pris en compte :****➤ L'épidémiologie des infections invasives à pneumocoque chez l'adulte**

Le pneumocoque est la première cause de pneumonie bactérienne communautaire [1,4]. En France, le nombre de pneumonies à pneumocoque a été estimé à plus de 130 000 /an soit une incidence de plus de 220 cas/100 000 habitants [5] et, en Europe, il est admis que l'incidence des pneumonies à pneumocoque est de l'ordre de 100 cas/100 000 habitants [1]. D'après les données du réseau Epibac, le nombre de cas annuel d'IIP a été estimé à 6 000 à 9 000 par an en France, soit une incidence annuelle de 13 cas/100 000 habitants en 2010-2011.

Les jeunes enfants, particulièrement les nourrissons, et les adultes âgés sont à risque élevé d'IIP ; chez les nourrissons âgés de moins de 1 an, l'incidence est de 33 cas/100 000 en 2010-2011 (alors qu'elle était de 50 cas/100 000 dans la période pré-vaccinale 1998-2002). Chez les adultes âgés de 50 ans et plus, l'incidence est de 20 cas/100 000 (données Epibac 2010-2011). Un âge élevé constitue toujours un facteur de risque d'IIP, indépendamment de la présence d'une pathologie sous-jacente selon une étude menée en population générale aux Etats Unis [6]. En France, le risque d'IIP est multiplié par 3 chez les adultes âgés de 50 à 59 ans, par 5 entre 70 à 79 ans et par 10 après 80 ans, par rapport au risque observé chez les adultes âgés de 16 à 49 ans ; 70 % des IIP surviennent chez des adultes après 50 ans. Les méningites représentent 10 % des IIP après 50 ans, proportion beaucoup plus faible que chez les enfants (24 % des IIP). Par contre, les pneumonies à pneumocoque sont très fréquentes chez l'adulte mais leur nombre est difficile à préciser faute de moyens de diagnostic de certitude dans les formes non bactériémiques. Le taux de mortalité hospitalière des infections invasives à pneumocoque varie de 10 % à 30 % selon les études et augmente avec l'âge et la présence de co-morbidités [4].

D'après une étude en population générale effectuée aux Etats-Unis [6], le risque de survenue d'une IIP est multiplié par 4 en présence d'une pathologie chronique sous-jacente telle qu'une pathologie pulmonaire ou cardiaque. Ce sur-risque est cependant moins important que celui estimé chez les patients immunodéprimés du fait d'un cancer ou d'une infection à VIH où il est multiplié par 23 à 48.

**➤ Les recommandations actuelles concernant les enfants et les adultes**

Il existe déjà des recommandations de la vaccination contre le pneumocoque par le VP 23 chez les personnes présentant des facteurs de risque d'IIP et âgées de plus de 2 ans. Parmi ces personnes figurent les immunodéprimés pour lesquels le Haut Conseil de la santé publique a récemment émis des recommandations, y compris la possible utilisation du VPC 13 [2].

Dans le calendrier vaccinal en vigueur [7], la liste des personnes éligibles à la vaccination est différente chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et chez les adultes. Le HCSP a souhaité rendre homogène ces deux listes.

**▪ Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans à risque élevé d'IIP**

Une primo-vaccination par le vaccin conjugué est recommandée avant d'élargir la couverture sérotypique par le VP 23. La plupart des enfants à risque âgés de 2 ans à moins de 5 ans devraient avoir été vaccinés par le vaccin pneumococcique conjugué VPC 13 avant l'âge de 2 ans. Chez ces enfants, il est recommandé de compléter l'immunité pneumococcique par l'administration d'une dose de vaccin VP 23 [8]. Les enfants non vaccinés antérieurement doivent recevoir deux doses de vaccin VPC 13 espacées de 2 mois, suivies 2 mois plus tard de l'administration d'un vaccin VP 23.

Les pathologies faisant aujourd'hui l'objet des recommandations sont les suivantes :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection à VIH, quel que soit le statut immuno-virologique ;
- déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique ;

- traitement immunosuppresseur ou radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ;
- diabète ;
- brèche ostéoméningée ;
- candidats à l'implantation ou porteurs d'implant cochléaire.

#### ▪ **Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte**

« La vaccination est recommandée avec le vaccin polysidique 23-valent pour les adultes (et enfants âgés de 5 ans et plus) pour les pathologies les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infections à VIH, quel que soit leur statut immuno-virologique ;
- syndrome néphrotique ;
- insuffisance respiratoire ;
- insuffisance cardiaque ;
- patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
- personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque. »

Il est mentionné en outre que « cette vaccination doit être proposée particulièrement aux personnes de la liste précédente qui ne l'ont pas reçue lors de leur entrée dans les structures de soins ou d'hébergement collectif qui les concernent ». Par ailleurs, « l'utilité de la revaccination nécessite une réévaluation qui fera l'objet d'un avis ultérieur du HCSP » car il n'existe pas à ce jour de données qui permettent de proposer des vaccinations itératives [7].

#### ➤ **Réévaluation des indications de la vaccination d'après les données de la littérature**

L'analyse de la littérature sur les facteurs de risque d'IIP chez l'adulte, publiée depuis l'élaboration des dernières recommandations de vaccination chez l'adulte en 2002, fait apparaître que certaines situations ne sont pas prises en compte dans les recommandations françaises.

Ainsi aux Etats-Unis, outre les causes d'immunodépression, figurent parmi les indications du vaccin VP 23 : pathologies cardiaques chroniques, insuffisance cardiaque, pathologies coronariennes, pathologies respiratoires chroniques : emphysème, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), asthme, hépatopathies chroniques incluant la cirrhose, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique ; pathologie neurologique, diabète sucré, alcoolisme, tabagisme, implant cochléaire, brèche cérébro-méningée [9]. Dans d'autres pays, les recommandations visent dans la majorité des cas les patients immunodéprimés du fait d'une pathologie ou d'un traitement et, selon les cas, les patients suivis pour un diabète, un asthme, une hépatopathie chronique (alcoolique ou non), les patients présentant une intoxication alcoolique avec ou sans hépatopathie, et les tabagiques.

#### ▪ **Personnes âgées de plus de 65 ans**

Dans plusieurs pays européens ainsi qu'au Canada et aux Etats-Unis, le vaccin VP 23 est également recommandé de façon généralisée aux patients âgés de plus de 60 ou de 65 ans.

En France, jusqu'à présent, un âge supérieur à 65 ans n'est pas en lui-même considéré comme une indication à la vaccination par le VP 23 [7]. Une analyse des données de la littérature effectuée en 2002 avait en effet conclu à un intérêt limité de ce vaccin dans

cette catégorie de la population [10] : « L'efficacité chez les sujets âgés, si elle existe, est probablement faible, de même que son intérêt en santé publique ». L'auteur du rapport soulignait par ailleurs que « l'efficacité chez les sujets immunocompétents n'est, par contre, pas discutable, mais, là encore, en dehors de certaines situations particulières (populations particulièrement réceptives au pneumocoque), l'intérêt en santé publique de vacciner des sujets à faible risque n'est pas évident ». Par ailleurs, « du fait de l'absence de distinction dans de nombreuses études entre sujets âgés et sujets comportant des facteurs de risque ainsi que des effectifs insuffisants des différentes catégories de patients, l'intérêt chez les sujets à risque âgés de moins de 65 ans ne semble pas entièrement démontré ».

**En l'absence de nouvelles données probantes d'efficacité dans la population des personnes âgées de plus de 65 ans, il ne paraît pas légitime de justifier la vaccination pneumococcique sur ce simple critère d'âge (Grade C).**

#### ▪ Pathologie respiratoire chronique

Une pathologie respiratoire chronique constitue un facteur de risque d'infection invasive à pneumocoque [6].

A côté de l'insuffisance respiratoire, seule listée actuellement, il apparaît légitime d'inclure dans les recommandations les patients, adultes et enfants, présentant une pathologie pulmonaire chronique et notamment ceux qui sont atteints de BPCO ou d'emphysème.

Dans l'étude de Juhn [11], chez l'adulte, l'asthme était associé de façon significative au risque d'infection sévère à pneumocoque avec un odd ratio (OR) ajusté à 6,7 (IC95% : 1,6-27,3). L'analyse de Talbot [12], ajustée, stratifiée selon la sévérité de l'asthme, indiquait une association significative entre un asthme sévère et la survenue d'IIP avec un OR de 2,6 (IC95% : 2,0-3,1) mais pas entre un asthme modéré et la survenue d'IIP [OR de 1,7 (IC95% : 0,99-3,0)]. Dans l'étude de Klemets [13] menée chez des adultes âgés de 18 à 49 ans, un asthme était retrouvé chez 7,1 % des cas et 2,5 % des contrôles avec un OR ajusté mesuré à 2,8 (IC95% : 2,1-3,6) en cas d'asthme modéré (traité) et 12,3 (IC95% : 5,4-28) en cas d'asthme grave (asthme traité et  $\geq 1$  hospitalisation pour asthme dans les 12 mois).

Ces trois études mettent en évidence le rôle de l'asthme traité, en particulier l'asthme sévère, en tant que facteur de risque indépendant de survenue d'IIP, chez l'enfant et l'adulte jeune.

Plusieurs études évaluées par Moberley [14] suggèrent une efficacité du VP 23 chez les patients atteints de pathologie respiratoire (Niveau 2). Il n'existe pas de résultats spécifiques pour les patients asthmatiques.

**Les adultes ou les enfants atteints d'un asthme sévère nécessitant un traitement continu devraient donc figurer dans la liste des personnes à risque qui devraient bénéficier d'une prévention anti-pneumococcique efficace (Grade B).**

#### ▪ Tabagisme

Dans l'étude de Nuorti [15] (Niveau 2) sur le tabagisme et le risque d'IIP chez des sujets âgés de 18 à 64 ans, le risque augmente en fonction de la quantité de tabac consommée : le tabagisme actif constitue un sur-risque avec un OR = 4,1 (IC 95% 2,4-7,3), le tabagisme passif avec un OR = 2,5 (IC 95% 1,2-5,1).

Ce sur-risque chez les gros fumeurs a conduit l'ACIP à recommander en 2010 la vaccination pneumocoque en cas de tabagisme [8].

Cependant, en raison du nombre important de fumeurs dans la population française, **l'ajout de ceux-ci parmi le groupe des personnes justifiant une vaccination anti-pneumococcique systématique nécessite une analyse approfondie prenant en compte des considérations médico-économiques (Grade C).**

#### ▪ Pathologie cardiaque chronique

Dans l'étude de Kyaw [6], les pathologies cardiovasculaires chroniques (athérosclérose, angine de poitrine, et insuffisance cardiaque ; n=1 225) comportent un risque relatif d'IIP de 6,4 [IC95% : 3,7 – 10,9 ; p<0,05]. Cette étude comme les autres études analysées, ne permet pas de distinguer si seules les pathologies cardiaques sévères constituent un facteur de risque ou si l'ensemble des pathologies cardiaques, dont les coronaropathies, sont associées à un risque accru d'IIP. Les recommandations nord-américaines les incluent [9].

**Les recommandations françaises actuelles incluent l'insuffisance cardiaque et les cardiopathies congénitales cyanogènes chez l'enfant. Les données de la littérature n'apportent pas d'éléments convaincants qui incitent à les modifier même s'il n'existe pas de démonstration formelle de l'efficacité du vaccin VP 23 chez ces patients [14] (Grade B).**

#### ▪ Hépatopathies chroniques et consommation excessive d'alcool

Les recommandations actuelles ne font pas apparaître les hépatopathies chroniques sauf « chez les adultes alcooliques atteints d'hépatopathie chronique ».

Le risque est majeur pour les personnes alcooliques avec affection hépatique chronique. Dans l'étude de Klemets [13], une pathologie chronique du foie constitue un facteur de risque important : OR ajusté de 96,6 (IC95 % : 10,6 - 886,9).

La présence d'une pathologie hépatique chronique est associée au risque d'IIP indépendamment de la notion d'alcoolisme. D'après Marrie, une cirrhose constitue un facteur prédictif de décès dans les 30 jours à la suite d'une IIP avec un risque 1,87 fois plus élevé que dans la population témoin (IC95 % : 1,1-3,19 ; p=0,02) [16].

Une consommation excessive d'alcool constitue en elle-même un facteur de risque élevé. Dans l'étude de Kyaw [6] comportant 518 personnes alcooliques - où l'excès de consommation d'alcool commence à 16 boissons alcoolisées par semaine pour les femmes et 20 pour les hommes -, le risque relatif (RR) ajusté est de 11,4 [IC95 % : 5,9-21,9 ; p<0,05].

**En définitive, il apparaît que la consommation excessive d'alcool est en soi un facteur de risque d'IIP. Toutefois, il est difficile d'identifier cette population et de définir les limites d'une consommation excessive d'alcool. Le HCSP estime donc qu'il est préférable de l'associer à une entité anatomo-clinique et de recommander la vaccination aux personnes alcooliques avec hépatopathie chronique (Grade C).**

Par ailleurs, la cirrhose étant également - en elle-même - un facteur de risque, la recommandation s'applique aussi aux personnes atteintes d'hépatopathies chroniques d'étiologie autre (Grade B).

#### ▪ Néphropathies et insuffisance rénale

Les patients atteints d'une insuffisance rénale sont également à risque accru, même avant d'atteindre l'insuffisance rénale terminale et/ou l'hémodialyse.

#### ▪ Syndromes néphrotiques

En grande partie en raison du déficit immunitaire induit par la fuite protidique et la dysglobulinémie, les patients atteints de syndrome néphrotique sont exposés à des infections avec une fréquence élevée, notamment des formes graves d'IIP, même si les études ne comportent pas un nombre suffisant de patients pour faire émerger une incidence particulièrement élevée.

**La fréquence et la gravité des IIP chez ces patients justifient l'inclusion de cette pathologie dans la liste des affections entraînant une immunodépression (Grade C).**

#### ▪ Diabète

Trois études récentes ont mis en évidence une association entre un diabète et un risque accru d'infection invasive à pneumocoque chez l'adulte (Niveau 2).

Dans l'étude de Thomsen [17], le risque de survenue d'une bactériémie à pneumocoque était plus important chez les diabétiques avec un OR à 1,9 (IC95% : 1,4-2,6) sans

ajustement et à 1,5 (IC95% : 1,1-2) après ajustement en fonction des comorbidités. Dans celle de Kyaw [5], menée chez des adultes, l'OR ajusté était de 3,4 (IC95% :1,8-6,4). L'étude cas-témoin de Klemets [13] menée chez des adultes jeunes (18-49 ans) identifiait une association significative entre la présence d'un diabète et une infection invasive à pneumocoque avec un OR ajusté de 2,3 (IC95% : 1,6-3,5).

L'existence d'un diabète participe aussi au pronostic : dans l'étude de Valdez [18], le risque de décès est significativement plus élevé chez les patients diabétiques, particulièrement chez les femmes entre 25 et 64 ans, souvent à la suite de décompensations métaboliques, cardiaques ou rénales ; mais même après ajustement sur l'existence de maladies cardio-vasculaires et rénales, ce risque de décès reste significativement plus élevé ; dans la tranche d'âge 16-64 ans, il est même supérieur à celui des personnes aspléniques.

**Le diabète non équilibré par le simple régime doit être considéré comme un facteur de risque pour l'adulte comme pour l'enfant (Grade B).**

- **Antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque**

Chez l'adulte, les observations de récives de pneumonies ou d'IIP sont nombreuses, mais il s'agit de séries relativement courtes révélant parfois une immunodépression ou des lésions anatomiques sous-jacentes [19] (Niveau 3).

**En dehors de situations de maladie sous-jacente non diagnostiquée lors du premier épisode, il n'existe pas de preuve qu'une première IIP représente un facteur de risque de récive. Le HCSP a souhaité retirer cette recommandation de la liste commune (Grade C).**

- **Anomalies anatomiques prédisposantes**

Les méningites à pneumocoque sont une complication fréquente des fractures de la base du crâne, des brèches de l'ethmoïde, du rocher ou des méningocèles et des implants cochléaires. Le sur-risque est difficile à évaluer.

On peut avoir des doutes sur l'efficacité du VP 23 qui n'agit pas sur le portage des pneumocoques. Le VPC 13 au contraire est susceptible d'avoir un impact sur le portage rhino-pharyngé et une efficacité préventive supérieure [20].

**Les recommandations vaccinales devraient être identiques à celles des personnes immunodéprimées pour les patients affectés d'une brèche cérébro-méningée ou candidats à l'implantation cochléaire qu'il s'agisse d'adultes ou d'enfants (Grade C).**

➤ **Les données concernant les vaccins contre le pneumocoque**

- **Le vaccin pneumococcique polysidique 23 valent (VP 23) était jusqu'à présent le seul recommandé chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et chez l'adulte**

Une méta-analyse (Niveau 1) diligentée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été effectuée par Moberley suivant les exigences de « Cochrane Database System » [14]. Vingt-deux études comportant les critères d'inclusion requis ont été recensées : 15 études randomisées contre témoin (48 656 sujets) et 7 études non randomisées (62 294 participants). La méta-analyse des études randomisées était en faveur d'une efficacité du vaccin VP 23 contre les IIP (OR=0,26 avec un IC95% de 0,15 à 0,46). L'efficacité vis-à-vis des pneumonies de toutes causes était incertaine (OR=0,71. IC95% de 0,52 à 0,97) avec des résultats « hétérogènes ». Il ne ressort pas de réduction substantielle de la mortalité quelle qu'en soit la cause (OR = 0,87. CI95% : 0,69-1,10). L'efficacité chez les adultes présentant une pathologie sous-jacente était à la limite de la significativité. Les études non randomisées étaient en faveur d'un effet protecteur contre les infections invasives à pneumocoque dans les populations qui faisaient l'objet des recommandations de l'utilisation de ce vaccin (OR=0,48 ; CI95% 0,37-0,61). Les auteurs de cette méta-analyse concluent en faveur d'un effet préventif global du VP 23 vis-à-vis des infections invasives à pneumocoque chez l'adulte. L'effet chez les patients adultes atteints de pathologie chronique est moins évident avec de nombreuses études manquant de puissance. La

méta-analyse ne permet pas d'affirmer que le vaccin puisse avoir un rôle dans la prévention des pneumonies en général et de la mortalité.

L'actualisation de cette méta-analyse (Niveau 1) publiée en 2013 [21] identifie 18 études randomisées et inclut 64 852 participants : elle confirme l'efficacité du VP 23 contre les IIP sans hétérogénéité statistique (OR = 0,26 ; IC95% 0,14 – 0,45). L'efficacité sur les pneumonies de toutes causes est confirmée dans les régions de bas niveau socio-économique (OR= 0,54 ; IC 95% = 0,43 à 0,67) aussi bien en population générale (OR = 0,71 ; IC 95%= 0,45 à 1,12) que chez les adultes atteints de pathologie chronique (OR = 0,93 ; IC95% : 0,73 à 1,19). Le VP 23 n'intervient pas sur la mortalité quelle qu'en soit la cause. Le pronostic immédiat n'est pas considérablement modifié chez les adultes atteints de pathologie chronique. Le nombre des études non randomisées n'a pas varié et l'effectif reste le même que dans la version de 2008 aboutissant à la même conclusion : le vaccin VP 23 apporte une certaine protection contre les IIP chez les patients chez qui il est recommandé.

La méta-analyse n'apporte pas d'argument en faveur d'une réduction de la mortalité ni de justification d'une utilisation courante pour prévenir les pneumonies de toutes causes.

L'analyse de toutes ces études est en faveur d'une efficacité du VP 23 dans la prévention des IIP chez l'adulte. Mais l'efficacité est moins évidente chez les adultes atteints d'une pathologie chronique, peut-être faute de puissance des études.

Par ailleurs, l'analyse des données de pharmacovigilance associées à celles des données de la littérature plaide en faveur d'un profil de sécurité d'emploi satisfaisant.

#### ▪ Les vaccins conjugués ont démontré leur efficacité chez les enfants

Le vaccin conjugué heptavalent est utilisé depuis plus de dix ans pour l'immunisation des nourrissons : son application en population générale infantile a une efficacité appréciable chez les enfants vaccinés mais également un impact chez les adultes de leur entourage. La fréquence des infections invasives dues aux souches vaccinales s'est réduite de manière significative ; ces résultats seraient en rapport avec l'effet de la vaccination sur le portage rhino-pharyngé et les échanges inter-générationnels. Cette influence positive a été rapidement amoindrie, en contrepartie, par le développement de souches de substitution n'appartenant pas aux sérotypes entrant dans la composition du vaccin conjugué [22]. La mise sur le marché d'un vaccin pneumococcique conjugué 13-valent est susceptible d'augmenter de manière appréciable l'efficacité de la vaccination ; on peut s'attendre aussi à un impact accru sur l'écologie des pneumocoques dans la population ne serait-ce que par la vaccination des nourrissons.

Chez l'adulte, le vaccin pneumococcique conjugué n'a été évalué que sur des critères d'immunogénicité. Une étude d'efficacité chez l'adulte âgé (étude CAPITA), étude de phase IV où le vaccin conjugué est comparé à un placebo pour la prévention des pneumonies à pneumocoque, est en attente de résultats [3].

#### ▪ Données chez l'adulte

Les données chez l'adulte âgé de 50 ans et plus reposent sur cinq études (Niveau 1) évaluant l'immunogénicité et la tolérance dans différents groupes d'âge allant de 50 à 95 ans dont deux études principales :

- étude (004) chez 1 241 adultes âgés de 50 à 64 ans, non préalablement vaccinés avec un vaccin pneumococcique polysidique 23-valent ;
- étude (3005) chez des adultes âgés de 70 ans et plus, ayant reçu au moins cinq ans auparavant un vaccin VP 23.

#### 1) *Adultes n'ayant pas déjà été vaccinés avec un vaccin 23-valent pneumococcique polysidique*

Chez les adultes âgés de 60 à 64 ans, la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps opsonisants (OPA) après injection de VPC 13 était non inférieure à la MGT induite par le VP 23 concernant les 12 sérotypes communs aux deux vaccins. Pour 9

sérotypes, les titres OPA étaient plus élevés, de manière statistiquement significative, dans le groupe VPC 13.

Chez les adultes âgés de 50 à 59 ans, la MGT des OPA pour les 13 sérotypes de VPC 13 était non inférieure aux réponses avec VPC 13 chez les adultes âgés de 60 à 64 ans. Pour 9 sérotypes, les réponses immunes étaient liées à l'âge, montrant une réponse supérieure, de manière statistiquement significative, chez les adultes âgés de 50 à 59 ans par rapport au groupe adulte âgé de 60 à 64 ans.

Chez tous les adultes âgés de plus de 50 ans et recevant une dose unique de VPC 13, les titres OPA du sérotype 6A (contenu dans le VPC 13 et pas dans le VP 23) étaient significativement plus élevés que chez les adultes âgés de plus de 60 ans et recevant une dose unique du VP 23.

Un an après la vaccination avec VPC 13, les titres OPA ont diminué par rapport à ceux obtenus un mois après la vaccination ; cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés plus élevés que les taux à l'inclusion.

## 2) *Adultes préalablement vaccinés par le VP 23 (au moins 5 ans avant)*

Les réponses immunes à VPC 13 et au VP 23 ont été comparées dans une étude chez des adultes âgés de plus de 70 ans ayant reçu une dose unique du VP 23 au moins cinq ans avant l'étude de vaccination.

Les titres OPA MGT obtenus après administration de VPC 13 étaient non inférieurs à ceux obtenus après administration du vaccin VP23 pour les 12 sérotypes en commun. De plus, dans cette étude, il a été démontré que les MGT des OPA étaient supérieures, de manière statistiquement significative, pour 10 des 12 sérotypes en commun. Les réponses immunes au sérotype 6A étaient supérieures, de manière statistiquement significative, après vaccination avec VPC 13 qu'après le VP 23.

Chez les adultes âgés de 70 ans et plus qui avaient été vaccinés avec le VP 23 au moins cinq ans avant l'entrée dans l'étude, les titres OPA mesurés un an après vaccination avec le VPC 13 ont décliné par rapport aux titres mesurés un mois après vaccination. Cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés supérieurs aux taux à l'inclusion.

Le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin a été évalué dans les six études cliniques figurant dans le dossier de présentation au CHMP. Elles incluent 6 198 adultes âgés de 50 à 95 ans. Plus de 5 600 d'entre eux ont reçu au moins une dose de VPC 13 (dont environ 33 % ayant déjà été vaccinés par le VP 23 au moins 3 ans avant l'étude). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont identiques à ceux d'autres vaccins couramment indiqués chez les adultes et les personnes âgées. Il s'agit de réactions attendues bénignes et transitoires telles qu'une douleur au point d'injection (de 50 à 85 %) et de réactions systémiques à type de fatigue, céphalées et myalgies (de 20 à 60 %). Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand le VPC 13 a été administré à des adultes antérieurement vaccinés avec le VP 23. Aucun cas d'évolution fatale n'a été jugé imputable à la vaccination. Seuls deux cas graves d'évolution favorable ont été rapportés après administration de VPC 13 : un cas de syndrome de Guillain-Barré chez une femme âgée de 78 ans et un cas de purpura thrombopénique idiopathique chez un patient de 81 ans.

Certaines réactions systémiques (céphalées, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies) ont été rapportées avec une fréquence plus élevée lorsque le VPC 13 a été co-administré avec un vaccin grippal inactivé trivalent comparées au VPC 13 administré seul.

### ▪ **Données chez les enfants/adolescents âgés de 6 à 17 ans**

Les données chez les enfants/adolescents âgés de 6 à 17 ans reposent sur une étude ouverte évaluant l'immunogénicité et la tolérance chez 598 enfants/adolescents âgés de 5 à 17 ans (dont 17,4 % souffraient d'asthme) réalisée aux Etats-Unis (Niveau 2).

Une seule dose de VPC 13 a été administrée aux enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement vaccinés avec au moins une dose de Prevenar® (N=299) et aux enfants et

adolescents âgés de 10 à 17 ans qui n'avaient jamais reçu de vaccin pneumococcique (N=299)

**Immunogénicité :** chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, ainsi que chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, la réponse immunitaire au VPC 13 évaluée par dosage des IgG sériques, était non inférieure à la réponse immunitaire au Prevenar® pour les 7 sérotypes communs et à la réponse immunitaire au VPC 13 pour les 6 sérotypes additionnels par rapport à la réponse immunitaire obtenue suite à l'administration du VPC 13 en quatrième dose chez les nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 4, 6 et 12-15 mois.

Chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, un mois après la vaccination, les titres OPA MGT étaient non inférieurs aux titres OPA MGT des enfants âgés de 5 à 10 ans pour 12 des 13 sérotypes (sérotipe 3 excepté).

**Tolérance :** la sécurité du produit a été évaluée chez 294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar® et chez 298 enfants âgés de 10 à 17 ans qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique. Les réactions au site d'injection les plus fréquemment observées ont été : une sensibilité douloureuse locale (de l'ordre de 85 %), un érythème (de 30 à 40 %) ou une induration (de l'ordre de 35 %). Les réactions systémiques majoritairement observées ont été les suivants : irritabilité (de 25 à 30 %), somnolence (de 20 à 25 %), diminution de l'appétit (de l'ordre de 23 %) [23].

#### ➤ Comparaison de l'efficacité des deux vaccins

Toutes les études d'immunogénicité, fondées sur la mesure des titres d'IgG et de l'activité opsono-phagocytaire, montrent que le vaccin conjugué est plus immunogène vis-à-vis de la plupart des sérotypes communs. Mais ce sont toujours les personnes les plus à risque qui ont la réponse immunitaire la plus faible. L'utilisation du vaccin conjugué devrait avoir une efficacité plus grande chez les adultes mauvais répondeurs à la stimulation par les antigènes polysaccharidiques [24]. Son action sur le portage pharyngé des souches de pneumocoques justifierait son utilisation préférentielle chez les patients porteurs de brèche ostéo-méningée et serait susceptible d'avoir un impact sur la circulation des souches dans une collectivité. A l'inverse, on peut craindre l'augmentation de la fréquence des infections dues à des souches non vaccinales, amenant à prendre en compte la couverture sérotypique.

#### ➤ Les couvertures sérotypiques respectives des deux types de vaccin

La couverture sérotypique du vaccin VP 23 est relativement stable au cours des années (Tableau 1). Ce vaccin élargit de façon significative la couverture sérotypique du vaccin VPC 13 dans toutes les tranches d'âge, notamment au-delà de l'âge de 5 ans [25].

#### ➤ L'élargissement par le vaccin VP 23 de la couverture sérotypique justifie une stratégie vaccinale combinant les deux vaccins

Lazarus *et al* [26] ont étudié l'utilisation successive des deux vaccins. Lorsque la première injection est faite par le VP 23, les titres des anticorps consécutifs à une injection par le VPC 7 sont inférieurs à ceux des sujets qui ont été primés par le VPC 7 pour les différents sérotypes à l'exception du 19F. La différence est notamment significative pour les sérotypes 4, 6B, 9V, 18C et 23F. Ce déficit est maintenu à 13 mois même dans le groupe qui a reçu deux doses de VPC 13 après 1 dose de VP 23 (significatif pour les sérotypes 4, 9V, 18C et 23F).

Ainsi il apparaît logique, en cas de d'utilisation des deux vaccins, d'administrer le vaccin conjugué en premier.

Si plusieurs pays, notamment les Etats-Unis, recommandent la vaccination des patients immunodéprimés (adultes comme enfant) par le VPC 13 [27] – incluant les syndromes néphrotiques et les insuffisances rénales terminales, jusqu'à présent aucun pays n'a pris la décision de recourir systématiquement au VPC 13 chez les patients à risque non immunodéprimés.

Le VP 23 reste recommandé pour la vaccination des patients à risque non immunodéprimés. Ce vaccin procure une couverture sérotypique plus large et il n'existe pas à ce jour de preuve d'une meilleure efficacité du vaccin VPC 13 dans ce type de population.

Tableau 1 - Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2010.

(Source : CNR des pneumocoques. Rapport annuel d'activité 2011).

Couverture sérotypique (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes	
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-49 ans	≥ 50 ans
2001	PCV7	66,1	62,9	33,3	41,8	50,8
	PCV13	89,1	88,6	83,3	74,8	75,3
	Pn-23v	93,0	89,5	90,5	82,8	86,6
2003	PCV7	64,3	56,1	33,6	40,2	51,7
	PCV13	89,6	93,5	85,8	71,5	77,0
	Pn-23v	92,6	96,3	92,0	84,4	88,7
2005	PCV7	44,3	47,7	28,6	39,4	41,0
	PCV13	83,3	88,3	82,7	71,4	70,2
	Pn-23v	90,5	94,5	94,0	83,1	82,3
2007	PCV7	16,4	16,4	18,9	24,3	28,6
	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,2	65,3
	Pn-23v	82,8	84,3	85,6	79,5	83,6
2009	PCV7	5,8	1,3	5,6	11,1	14,5
	PCV13	71,2	78,4	76,5	61,0	57,7
	Pn-23v	82,7	85,6	86,4	77,3	75,4
2010	PCV7	3,7	3,8	6,5	6,7	12,1
	PCV13	63,3	65,1	73,9	55,9	49,2
	Pn-23v	78,2	76,4	90,2	75,4	74,3

\*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

Sérotypes contenus dans le vaccin polysaccharidique :

Pn-23v : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19E, 20, 22F, 23F et 33F

### En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique

- Propose une liste commune de personnes éligibles à la vaccination contre le pneumocoque. Cette liste qui concerne les enfants âgés de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes comporte :
  - Des patients immunodéprimés : cette liste recouvre les patients concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés [2] élargie aux patients atteints de syndrome néphrotique
    - patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) ;
    - patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
    - patients infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;
    - patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;
    - patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;

- patients greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
- patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
- patients atteints de syndrome néphrotique.
- Des patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP :
  - cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
  - insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ;
  - asthmes sévères sous traitement continu ;
  - insuffisance rénale ;
  - hépatopathies chroniques d'origine alcoolique ou non ;
  - diabète non équilibré par le simple régime ;
  - patients présentant une brèche ostéo-méningé ou candidats à des implants cochléaires.
- Rappelle et précise les recommandations vaccinales concernant les enfants âgés de 2 à 5 ans, à risque élevé d'IIP et appartenant à cette liste commune :
  - Les enfants antérieurement vaccinés avec le vaccin VPC 13 doivent recevoir à l'âge de 2 ans une dose de vaccin VP 23.
  - Les enfants non antérieurement vaccinés contre le pneumocoque doivent recevoir 2 doses de vaccin VPC 13 espacées de 8 semaines puis, au moins 8 semaines plus tard, une dose de vaccin VP 23.
- Pour les personnes immunodéprimées ainsi que pour les patients atteints de syndrome néphrotique, les personnes porteuses d'une brèche ostéo-méningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation, âgées de 5 ans et plus [2], le HCSP recommande que :
  - Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent une dose de VPC 13 suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin VP 23.
  - Les personnes vaccinées depuis plus de 3 ans avec le vaccin VP 23, reçoivent une dose de vaccin VPC 13 suivie, 8 semaines plus tard, d'une dose de vaccin VP 23.
  - Dans ces différentes indications, la vaccination des personnes âgées de 18 à 49 ans est pour l'instant appliquée hors AMM<sup>2</sup> [2].
  - Pour certaines catégories de personnes immunodéprimées, le schéma vaccinal est précisé dans le rapport sur la vaccination des immunodéprimés [2]. Les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques doivent recevoir un schéma vaccinal de primo-vaccination en trois doses.
- Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et les adultes appartenant à la liste des malades présentant un risque élevé d'IIP sans immunodépression ni brèche ni implant, le vaccin recommandé reste le vaccin VP 23.
- Il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations ultérieures.

<sup>2</sup> Avis favorable du « Committee for Medical Products for Human Use » (CHMP) de l' «European Medicines Agency » à l'extension d'indication dans la prévention des infections invasives à pneumocoques chez les adultes  $\geq$  18 ans. 30 mai 2013.

*Le CTV a tenu séance le 22 mars 2013 : 10 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 2 conflits d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 25 avril 2013 : 10 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

## Références

[1] European Center for Disease Prevention and Control. Pneumococcal infections, basic fact, factsheet for health professionals. ECDC.

Disponible sur [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pneumococcal\\_infection/basic\\_facts](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pneumococcal_infection/basic_facts) (consulté le 22/04/2013).

[2] Haut Conseil de la santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées et aspléniques. 21 décembre 2012.

[3] Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, Verheij TJM et al. Rationale and design of CAPITA: pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66: 378-83.

[4] Lynch JP, III, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30:189-209.

[5] J. Gaillat. Epidémiologie des infections systémiques à Streptococcus pneumoniae. *La presse médicale* 1998, vol. 27, SUP1, pp. 9-16.

[6] Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al.. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005; 192: 377-86.

[7] Le calendrier des vaccinations et les recommandations 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *BEH* 2013; 14-15: 129-58.

[8] Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre le pneumocoque par le vaccin Pneumo 23 chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus infectés par le VIH. Séance du 2 octobre 2009.

[9] Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule – United States 2012. *MMWR* 2012; 61 (4): 1-7.

[10] Rosenheim M. Rapport au Comité Technique des Vaccinations : Efficacité du vaccin polysaccharidique pneumococcique chez le sujet âgé. 2002.

[11] Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, Weaver AL, Wollan P, Jacobson RM. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 719-23.

[12] Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med.* 2005 May 19; 352(20): 2082-90.

[13] Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kajjalainen T, Leinonen M, Nuorti JP. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax.* 2010; 65: 698-702.

[14] Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrew RM. Vaccines for preventing pneumococcal infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1) CD 000422.

[15] Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman RF. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med.* 2000; 342: 681-89.

[16] Marrie TJ, Tyrell GJ, Garg S, Vanderkooi OG. Factors predicting mortality in invasive pneumococcal disease in adults in Alberta. *Medicine* 2011; 90: 171-9.

[17] Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schønheyder HC, Sørensen HT. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1143-47.

[18] Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health.* 199 ; 89: 1715-21.

[19] Fedson DS. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: another view of the evidence. *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3: 271-72.

[20] Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis.* 2006; 11: 1001-7.

- [21] Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrew RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2013. CD00422. DOI/ 10.1002/
- [22] Temime L, Boelle J-Y, Opatowski L, Guillemot D. Impact of capsular switch on invasive pneumococcal disease in a vaccinated population. PLoS ONE 2009; 3.
- [23] Prevenar 13 European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency  
Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500139411.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500139411.pdf) (consulté le 22/04/2013).
- [24] Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? Clin Infect Dis. 2011; 52: 633-40.
- [25] Centre national de référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2011. 95 pages  
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-reference/Rapports-d-activites-et-liens> (consulté le 22/04/2013).
- [26] Lazarus, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination in adults. Clin Inf Dis 2011; 52: 736-42.
- [27] Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). Recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older – United States 2013. MMWR. 2013; 62: 9-16.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 25 avril 2013

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)