



Atelier « Cas pratiques de vaccination »

Vaccination grippe et pneumocoque : qui vacciner, pour quel objectif

Pr Odile Launay

Fédération d'infectiologie

Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris

Déclaration de liens d'intérêts de 2011 à 2015

Odile Launay

- Participation à des groupes de travail : **sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio : pas de rémunération**
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques : **GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead**
- Autres :
 - investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur : financement organismes d'appartenance
 - vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique)
 - coordinatrice du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (I-REIVAC)

Observation clinique

- Mr H Pilly, âgé de 65 est suivi depuis 10 ans pour une infection par le VIH.
- Il est traité par Truvada- Isentress avec une charge virale indétectable et des CD4 à 600/mm³
- Il est suivi également pour une BPCO post tabagique et un diabète traité oralement.
- Il a reçu le bon de vaccination contre la grippe par la CPAM et vous demande si ce vaccin peut être réalisé sans risque chez lui et s'il est nécessaire.


Vaccination contre la grippe saisonnière : Recommandations françaises

Pour une protection individuelle

- **Personnes \geq 65 ans**
- **Personnes à risque de grippe grave/compliquée à partir de l'âge de 6 mois:**
 - Affections broncho-pulmonaires ALD (asthme, BPCO) ou autres à risque de décompenser
 - Maladies cardiovasculaires, formes graves des affections neurologiques ou musculaires
 - Néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques, maladies hépatiques chroniques avec ou sans cirrhose
 - Hémoglobinopathies, diabètes de type 1 et 2
 - Déficits immunitaires primitifs ou acquis dont VIH
 - Obèses (IMC > 40)++
- **Femmes enceintes quelque soit le terme de la grossesse**

Pour une protection individuelle et collective

- **Personnes susceptibles de disséminer le virus: professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque**
- **Entourage familial des nourrissons < 6 mois présentant des fdr de grippe grave (préma, cardiopathie congénitale, ..)**
- **Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quelque soit l'âge**
- **Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et guides touristiques**

➤  Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis

Michael T Osterholm, Nicholas S Kelley, Alfred Sommer, Edward A Belongia

- Méta analyse, essais vaccin vs placebo, grippe confirmée virologiquement (RT-PCR ou culture)
- **Vaccin trivalent inactivé** : 8 études randomisées chez adulte de 18-65 ans

Efficacité poolée chez l'adulte = 59% [95% CI 51–67] (16%-76%)

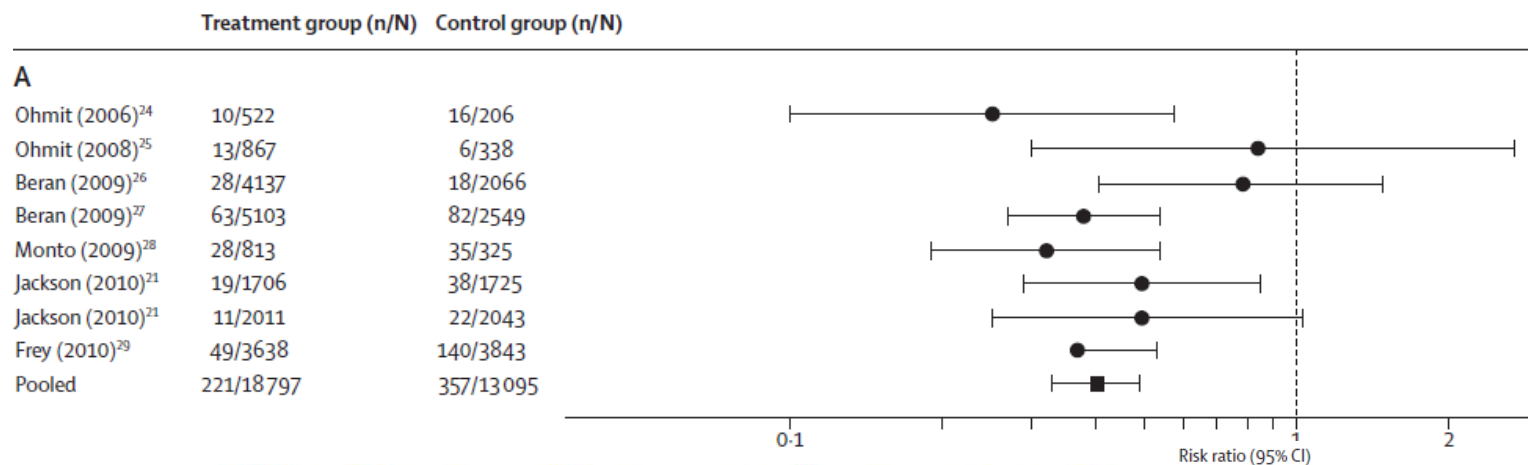


Figure 2: Vaccine efficacy compared with placebo (Mantel-Haenszel random-effects model)



- 1 seule étude chez l'enfant de 6-23 mois (2 années consécutives)

Population (dates)	Patients randomly allocated to receive TIV and placebo	Vaccine efficacy (95% CI)	Reported antigenic match	
Adults (18-64 years)				
Ohmit et al (2006) ²⁴	Healthy adults aged 18-46 years (2004-05)	728	75% (42 to 90)	Type A: drifted H3N2; type B: mixed lineage
Ohmit et al (2008) ²⁵	Healthy adults aged 18-48 years (2005-06)	1205	16% (-171 to 70)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch (1 isolate)
Beran et al (2009) ²⁶	Healthy adults aged 18-64 years (2005-06)	6203	22% (-49 to 59)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage mismatch
Beran et al (2009) ²⁷	Healthy adults aged 18-64 years (2006-07)	7652	62% (46 to 73)	Type A: similar H3N2; type B: lineage mismatch
Monto et al (2009) ²⁸	Healthy adults aged 18-49 years (2007-08)	1139	68% (46 to 81)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch
Jackson et al (2010) ²¹	Healthy adults aged 18-49 years (2005-06)	3514	50%† (14 to 71)	Type A: similar H3N2; type B: lineage mismatch
Jackson et al (2010) ²¹	Healthy adults aged 18-49 years (2006-07)	4144	50%† (-3 to 75)	Type A: similar H3N2; type B: mixed lineage
Frey et al (2010) ²⁹	Healthy adults aged 18-49 years (2007-08)	7576	63% (one-sided 97.5% lower limit of 47%)	Type A: mixed strains; type B: lineage mismatch
Madhi et al (2011) ³⁰	Adults aged 18-55 years with HIV infection (2008-09)	506	76% (9 to 96)	Type A: drifted H1N1; type B: not reported
Children (6-24 months)				
Hoberman et al (2003) ³¹	Healthy children aged 6-24 months (1999-2000)	411	66% (34 to 82)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: not reported
Hoberman et al (2003) ³¹	Healthy children aged 6-24 months (2000-01)	375	-7% (-247 to 67)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage match

No studies were available for adults aged 65 years or older or children aged 2-17 years. *One other study by Loeb and colleagues* met inclusion criteria and contained data for all age groups. †Our calculation.

Table 2: Randomised controlled trials of trivalent inactivated vaccine (TIV) meeting inclusion criteria*

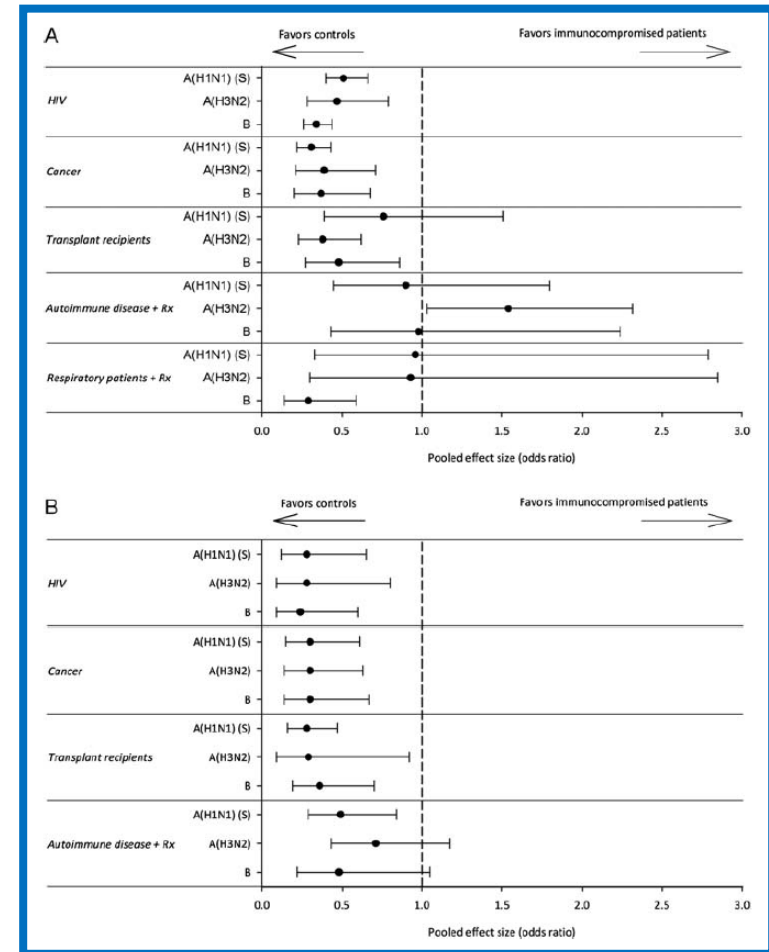
- pas d'étude chez les personnes > 65 ans+++

Vaccination grippale et personnes âgées

- Une moins bonne efficacité est attendue en raison de l'**immunosénescence**
- **Pas de bonnes études randomisées**
- Plusieurs méta analyses à partir d'études de cohorte ou à partir de registres avaient conclu à une **réduction, par la vaccination des personnes âgées, de la mortalité globale allant jusqu'à 48%** (*Nichol KL, & al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 2007;357:1373-81*). **Résultats absurdes**

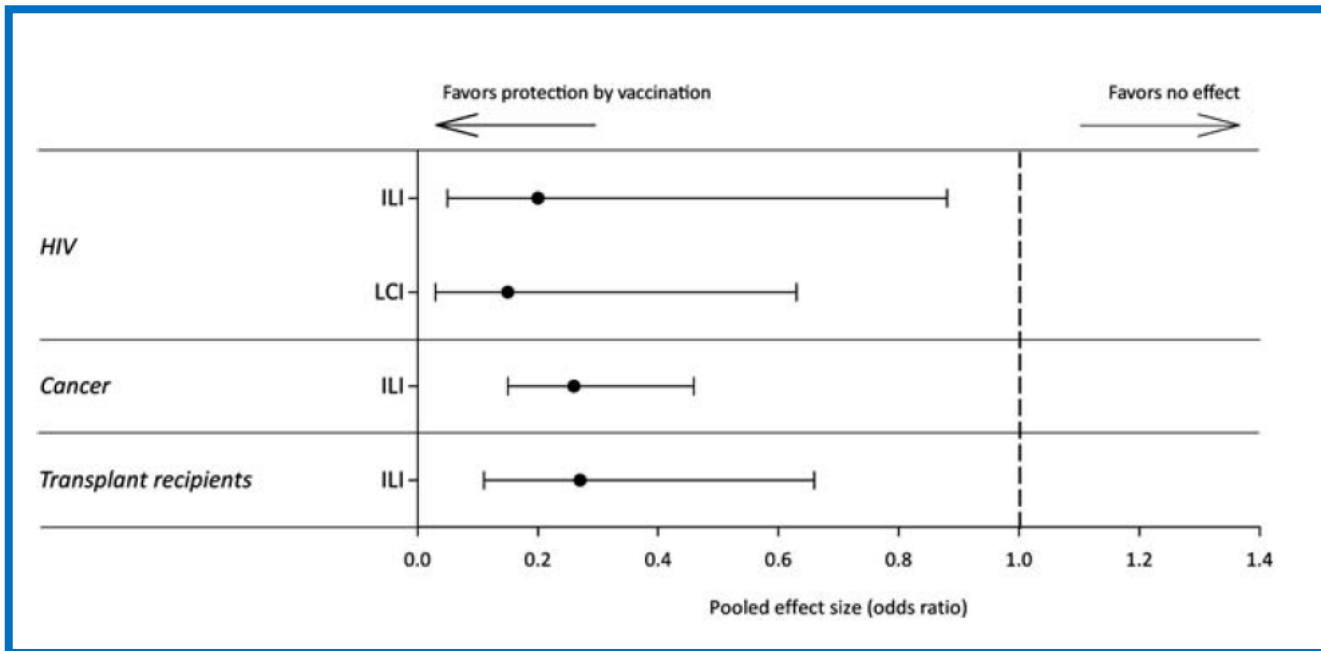
Vaccin grippe et immunodéprimés efficacité immunologique

Méta analyse des études évaluant l'immunogénicité de la vaccination antigrippale immunodéprimés vs immunocompétents:
A: en terme de seroconversion (titre x 4)
B: seroprotection: titre > 1/40^e



Beck CR *et al. J Infect Dis* 2012 Oct;206(8):1250-9.

Vaccin grippe et immunodéprimés efficacité clinique?



Méta analyse des études évaluant l'incidence des syndromes grippaux chez des vaccinés / non vaccinés : en faveur de l'efficacité clinique du vaccin dans 3 populations

Beck CR *et al.* *J Infect Dis* 2012 Oct;206(8):1250-9.

Effacité vaccinale grippe saisonnière personnes âgées (Kaiser Permanente)

- **Réduction de la mortalité toute cause confondue:**
 - 4,6% (95% CI: 0,7- 8,3):
 - 65- 79 ans: 5,3%; ≥ 80 ans: 3,9%
 - Couverture vaccinale 60%
 - Part de la grippe dans la mortalité: 7,8%
 - En l'absence de vaccination, la part de la grippe aurait été de 9,8%
 - **La vaccination a évité 47% des décès qui seraient survenus en l'absence de vaccination**
- **Réduction du risque d'hospitalisation pour pneumonie et grippe:**
 - 50 à 64 ans : 12.4% (95% CI: 1.6–22.0)
 - ≥ 65 ans: 8.5% (95% CI: 3.3–13.5)

Fireman B, & al. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. Am J Epidemiol 2009;170:650–6
Baxter R, Rayb GT, Fireman BH. Effect of influenza vaccination on hospitalizations in persons aged 50 years and older. Vaccine 2010 ; 28 : 7267–72.

Vaccination contre la grippe : perspectives

- **La mise sur le marché de vaccins quadrivalent (2 sous types A et 2 sous types B)**
- **La mise à disposition pour la France du vaccin vivant atténué pour les enfants de 2 à 18 ans (vaccin quadrivalent)**
- **La vaccination généralisés des enfants, fonction des résultats obtenus en UK et avec le VVA**
- **La mise au point de vaccin universel ??**

Vaccination contre la grippe: se vacciner pour se protéger et protéger les autres, perspectives



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'efficacité de la vaccination contre la grippe saisonnière notamment chez les personnes âgées et à la place de la vaccination des professionnels de santé dans la stratégie de prévention de la grippe

28 mars 2014

Le Haut Conseil de la santé publique estime par ailleurs :

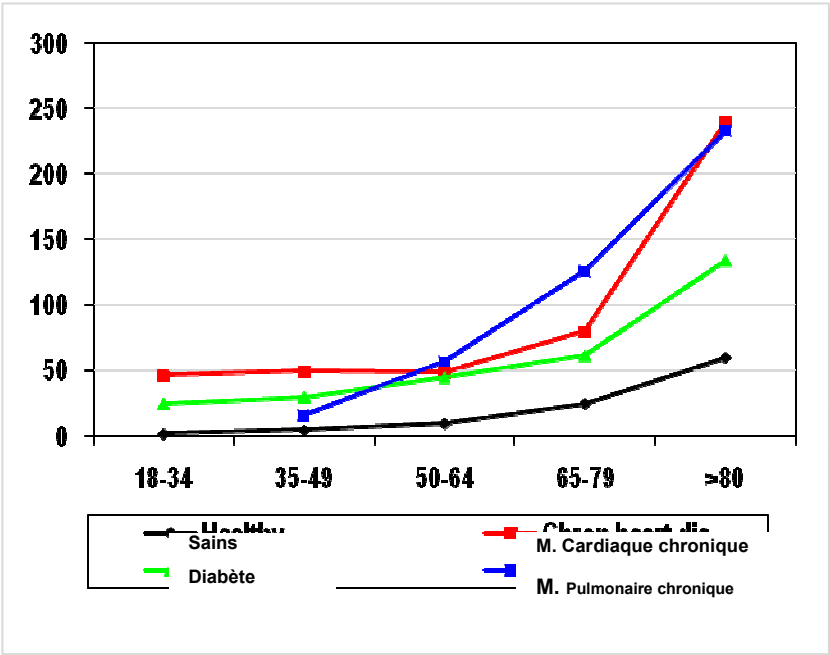
- qu'il est nécessaire de favoriser la recherche académique de vaccins plus efficaces contre la grippe, pouvant déboucher sur des vaccins innovants, par exemple ne ciblant pas exclusivement les hémagglutinines ;
- qu'à l'occasion de l'évaluation de nouveaux vaccins contre la grippe saisonnière, des études cliniques d'efficacité de niveau scientifique suffisant devraient être demandées, afin de les comparer aux vaccins actuels ;
- qu'il est licite d'envisager une stratégie complémentaire visant à la protection indirecte des sujets les plus à risque de complications par la vaccination des enfants. Dans l'attente des résultats de l'expérience récemment mise en place au Royaume-Uni, le HCSP souligne qu'une telle stratégie nécessitera :
 - une mise à disposition du vaccin grippal vivant nasal, dont la meilleure efficacité a été établie chez l'enfant, et dont on continue à déplorer la non-disponibilité en médecine de ville en France ;
 - une étude d'acceptabilité de cette stratégie auprès des professionnels de santé et du grand public, étude indépendante à réaliser dès maintenant ;
 - l'obtention d'une couverture vaccinale élevée et qu'en conséquence cette stratégie ne pourra être mise en place en l'absence des mesures d'accompagnement qui permettent de l'obtenir.

Q 2

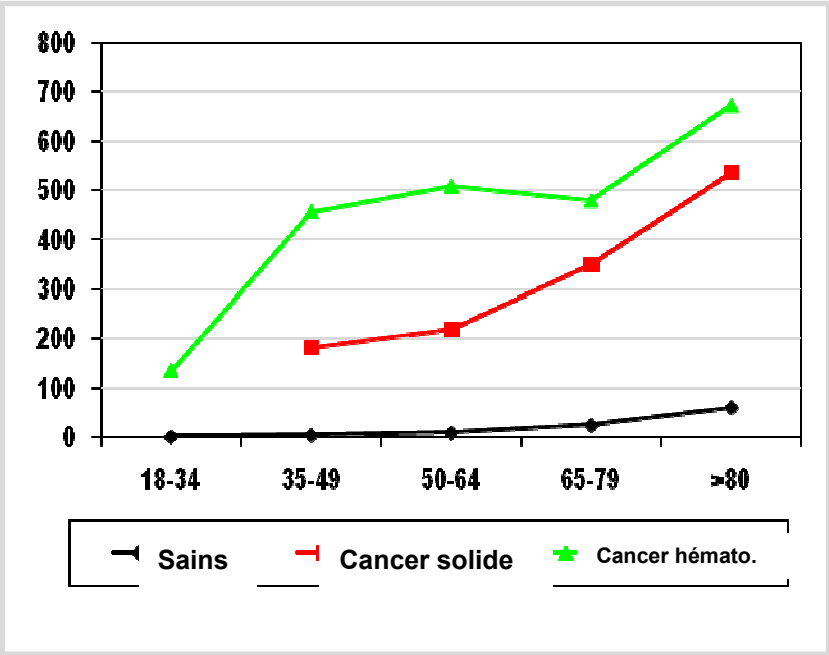
Facteurs de risque d'IIP

Risque x 4 en cas de pathologie chronique sous jacente,
 x 23-48 en cas d'immunodépression (cancer, hémopathie maligne ou HIV)

Sain vs maladies chroniques*



Sain vs immunodépression*



* Données USA, 1999-2000.

Facteurs de risque d'IIP

- Âge : < 2 ans et > 65 ans
- Pathologies respiratoires sévères dont l'asthme
- Pathologie cardiaque chronique
- Hépatopathies chroniques
- Insuffisance rénale chronique
- Diabète
- Asplénie (fonctionnelle ou splénectomie, drépanocytose)
- Déficits immunitaires congénitaux ou secondaires
- Tabagisme, alcool

Recommandations françaises 2015

Patients éligibles à la vaccination contre le pneumocoque (1)

- Vaccination généralisée pour les enfants de moins de 2 ans.
- Patients immunodéprimés:
 - déficits immunitaires héréditaires
 - déficits immunitaires secondaires: infection par le VIH, chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, greffés de cellules souches hématopoïétiques, patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; syndrome néphrotique,
- Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeure)

Recommandations françaises 2014

Patients éligibles à la vaccination contre le pneumocoque (2)

- **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.**

Vaccins pneumocoque

2 vaccins disponibles :

- **Un vaccin non conjugué 23 valent Pneumo23®**
 - Couverture potentielle: environ 75% des IIP de l'adulte en France
 - **Pas efficace chez l'enfant de moins de 2 ans (réponse T indépendante)**
 - Pas d'effet sur le portage, pas efficace sur les OMA et les sinusites
 - Protection transitoire (5 ans) sans effet rappel
 - Augmentation de la sévérité des réactions avec la revaccination
 - **Immunogénicité faible chez les sujets âgés et les immunodéprimés**
 - **Induction d'un état immunitaire réfractaire "hyporéponse"**
 - Efficacité limitée: 50-70% sur les IIP, pas d'effet sur la mortalité, effet sur les pneumopathies (dans les régions de bas niveau socio-économique)?

Moberley SA et al, Cochrane Data Base Syst. Rev. 2013

AMM: Immunisation active contre les infections dues aux sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin. recommandé chez les sujets âgés de 2 ans et plus présentant un risque accru de morbidité et de mortalité dû aux infections à pneumocoques. Les personnes à risque devant être vaccinées sont déterminées en fonction des recommandations officielles.

L'innocuité et l'efficacité du vaccin n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans chez qui la réponse en anticorps peut être faible.

Ce vaccin n'est pas efficace dans la prévention de l'otite moyenne aiguë, de la sinusite et des autres infections courantes des voies aériennes supérieures

Vaccins pneumocoque

2 vaccins disponibles :

- **Un vaccin conjugué 13 valent Prévenar13®**
 - 12 serotypes communs avec Pneumo23
 - **Immunogène dès la naissance**
 - **Mémoire immunitaire → réponse anamnesticque**
 - **Induit des Ac. Anticapsulaires**
 - meilleur pouvoir opsonophagocytaire
 - meilleure avidité
 - meilleur pouvoir bactéricide
 - Ac de titres plus élevés et plus prolongés
 - **Diminution voire disparition du portage donc de la transmission et possible « Herd immunity »**
 - **Couverture sérotypique plus limitée**
 - AMM :

Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents **âgés de 6 semaines à 17 ans.**

Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes **âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées.**

Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles* qui tiennent compte du risque des infections invasives dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques.

Vaccin pneumocoque non conjugué et immunodéprimés

- **essai d'efficacité chez les adultes VIH+**
(*French N, et.al. Lancet 2000;355:2106-11*).

Vaccin	Critère	Efficacité du vaccin (IC 95 %)
Adultes infectés par le VIH en Ouganda : PPV23 vs placebo ⁽¹⁾ Octobre 1995 - Juin 1998		
PPV23 (n=1392)	IIP à sérotypes vaccinaux	- 100% (- 100% ; 14%)
	Pneumonie toutes causes	- 89% (- 100% ; - 12%)

Vaccination contre le pneumocoque et infection par le VIH : intérêt du vaccin conjugué

- Essai randomisé en double aveugle contre placebo, réalisé au Malawi
- Population :
 - 496 patients > 15 ans ayant présenté un épisode d'infection invasive à pneumocoque (IIP) (pneumonie bactériémique > 75% des cas),
- 2 injections de Prévenar administrées à 1 mois d'intervalle
- 88,5% HIV+: CD4 médian 210, CV 5 log, < 15% ART, 9% Bactrim,
- Au total 67 épisodes d'IIP chez 52 patients (tous VIH+) dont 19 liés à des sérotypes vaccinaux :
 - 5 chez les vaccinés vs 19 dans le bras placebo
 - efficacité vaccinale: 74% (IC95%: 30-90).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults

Neil French, Ph.D., F.R.C.P., Stephen B. Gordon, M.D., F.R.C.P.,
Malcolm E. Molyneux, M.D., F.R.C.P., and Charles F. Gilks, D.Phil., F.R.C.P.

N ENGL J MED 362;9 NEJM.ORG MARCH 4, 2010

Malcolm E. Molyneux, M.D., F.R.C.P., and Charles F. Gilks, D.Phil., F.R.C.P.

- Essai randomisé en double aveugle contre placebo
- > 84 000 sujets > 65 ans
- PCV13 une dose
- Prévention du 1^{er} épisode de pneumonie communautaire de serotype vaccinal, de pneumonie non bactériémique non invasive, et d'infection invasive à pneumocoque

- résultats d'efficacité:
 - 45,6% pour les pneumonies
 - 45% pour les pneumonie non invasive non bactériémique
 - 75% sur les infections invasives
 - pas d'impact sur les décès

Bonne tolérance. Plus d'effets indésirables locaux dans le bras Prevenar

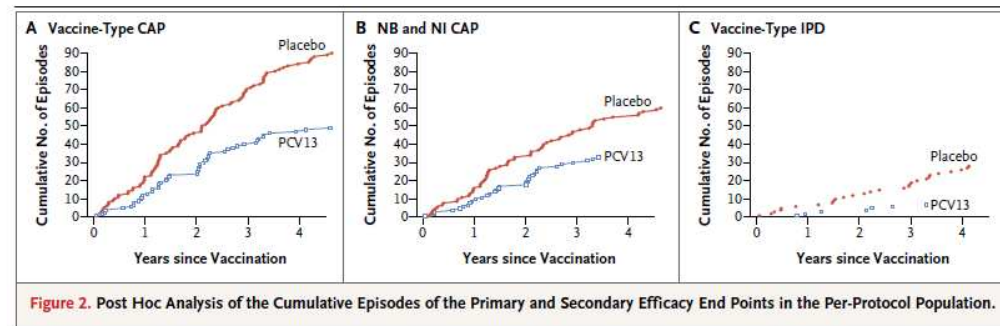
Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C.H. van Werkhoven, A.M.M. van Deursen, E.A.M. Sanders, T.J.M. Verheij, M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu, M.W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D.A. Scott, K.U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E.A. Emini, W.C. Gruber, and D.E. Grobbee

N Engl J Med 2015;372:1114-25.

DOI: 10.1056/NEJMoa1408544

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.



Recommandations françaises 2015

Schémas vaccinaux (1)

1. Nourrisson :

- Primovaccination : 2, 4 mois, rappel 11 mois (sauf prématurés et nourrissons à risque, schéma 3+1)

2. Enfants à risque d'IIP de 2 à 5 ans :

- antérieurement vaccinés par le Prévenar 13 : 1 dose de Pneumo23
- non antérieurement vaccinés : 2 doses de Prévenar 13 suivies d'1 dose de Pneumo23

3. Enfants > 5 ans et adultes : 2 schémas différents dans l'attente des données d'efficacité

Recommandations françaises 2014

Schémas vaccinaux (2)

3. Enfants > 5 ans et adultes:

3. 1. immunodéprimés, aspléniques, syndrome néphrotique, porteurs d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation

- non antérieurement vaccinées : une dose de **Prévenar13** suivie **8 semaines plus tard d'une dose de Pneumo23**

- antérieurement vaccinées : **attendre 3 ans** puis schéma identique

3.2. Autres situations à risque d'IIP : une dose de Pneumo23

Pas de données permettant de recommander la pratique de revaccinations ultérieures

Recommandations

Schémas vaccinaux (3)

Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques:

- **Vaccin conjugué : schéma à 3 doses à 1 mois d'intervalle à 3, 4 et 5 mois après la greffe.**
- **Une 4^e dose de vaccin par le vaccin non conjugué 23 valent est recommandée 12 mois après la greffe sauf en cas de cGVH où une 4^e dose du vaccin conjugué 13 valent sera administrée.**

Conclusion Perspectives

- **Le vaccin pneumocoque conjugué : haut niveau de protection contre les infections à pneumocoque chez l'enfant justifiant la vaccination généralisée < 2 ans**
- **> 2 ans la vaccination contre le pneumocoque est une vaccination ciblant les populations à risque d'IIP**
- **Chez l'enfant > 5 ans et l'adulte, les schémas de vaccination prennent en compte:**
 - 1. le spectre d'activité des 2 vaccins et l'épidémiologie des IIP**
 - 2. l'hypo réponse induite par le vaccin non conjugué.**
- **Chez l'adulte de plus de 65 ans, pas d'efficacité démontrée du vaccin non conjugué. Les données de l'étude CAPITA vont conduire à revoir les recommandations de vaccination dans cette population**