



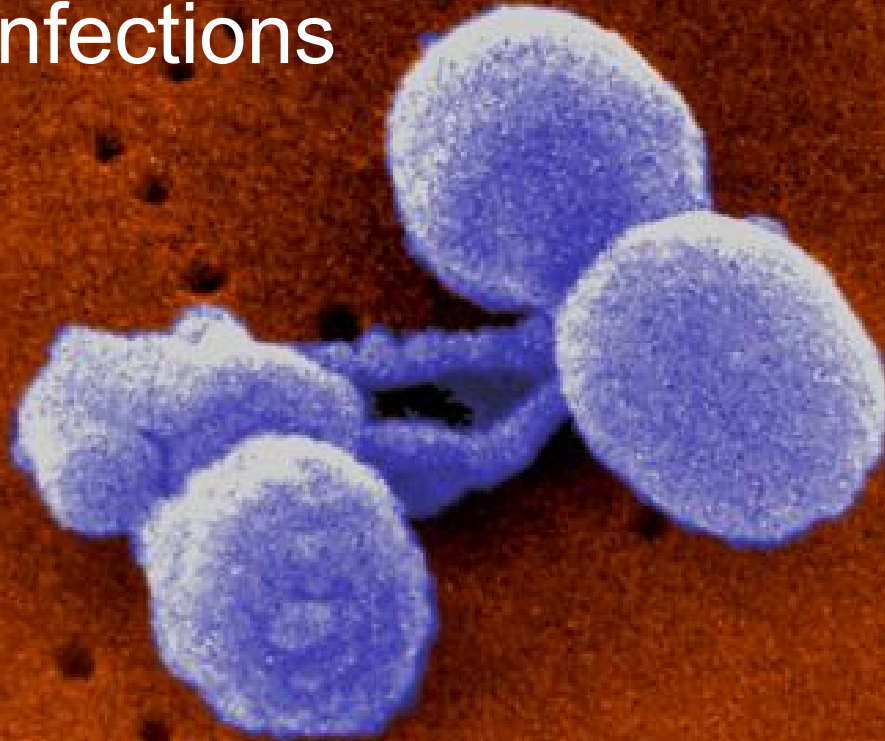
Christian Chidiac

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

COREVIH de Lyon, U851 INSERM

christian.chidiac@chu-lyon.fr

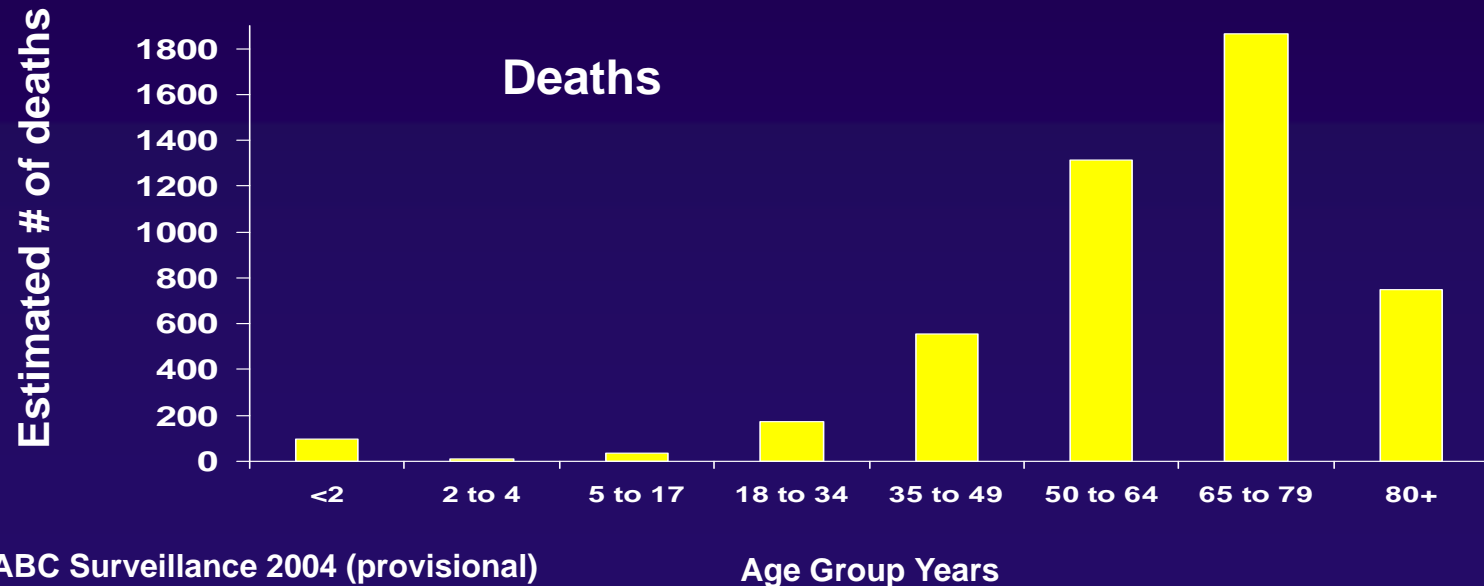
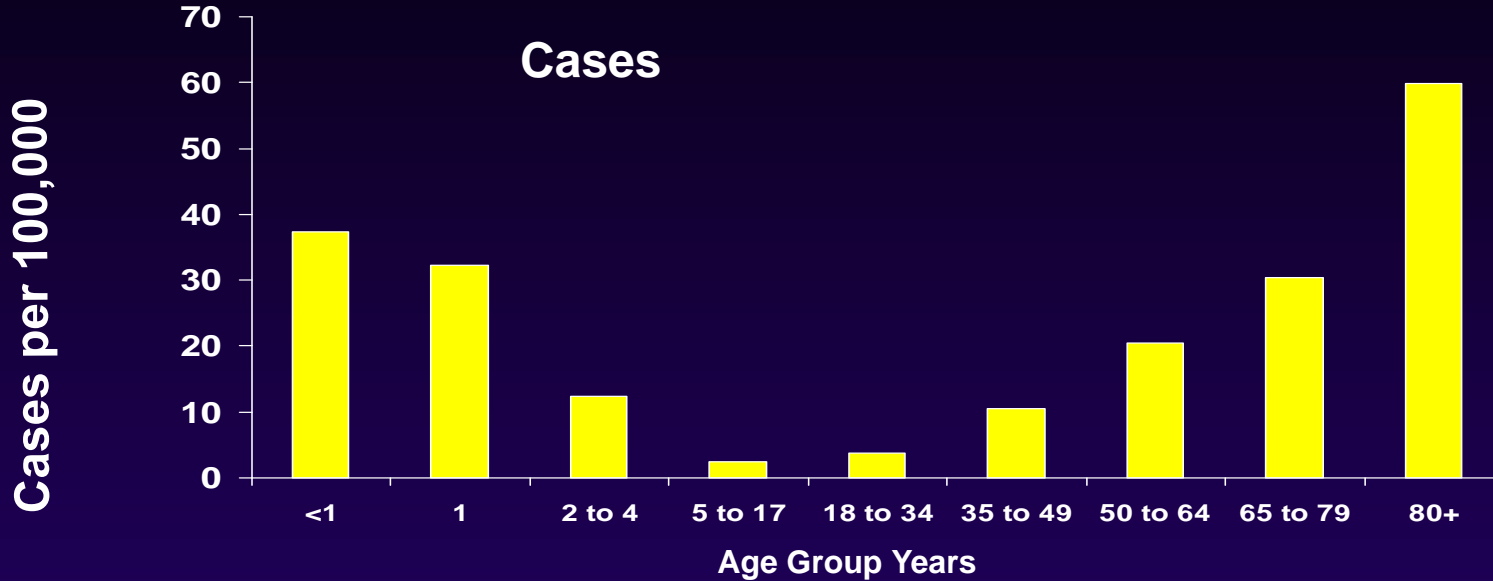
Prévention des Infections à Pneumocoque



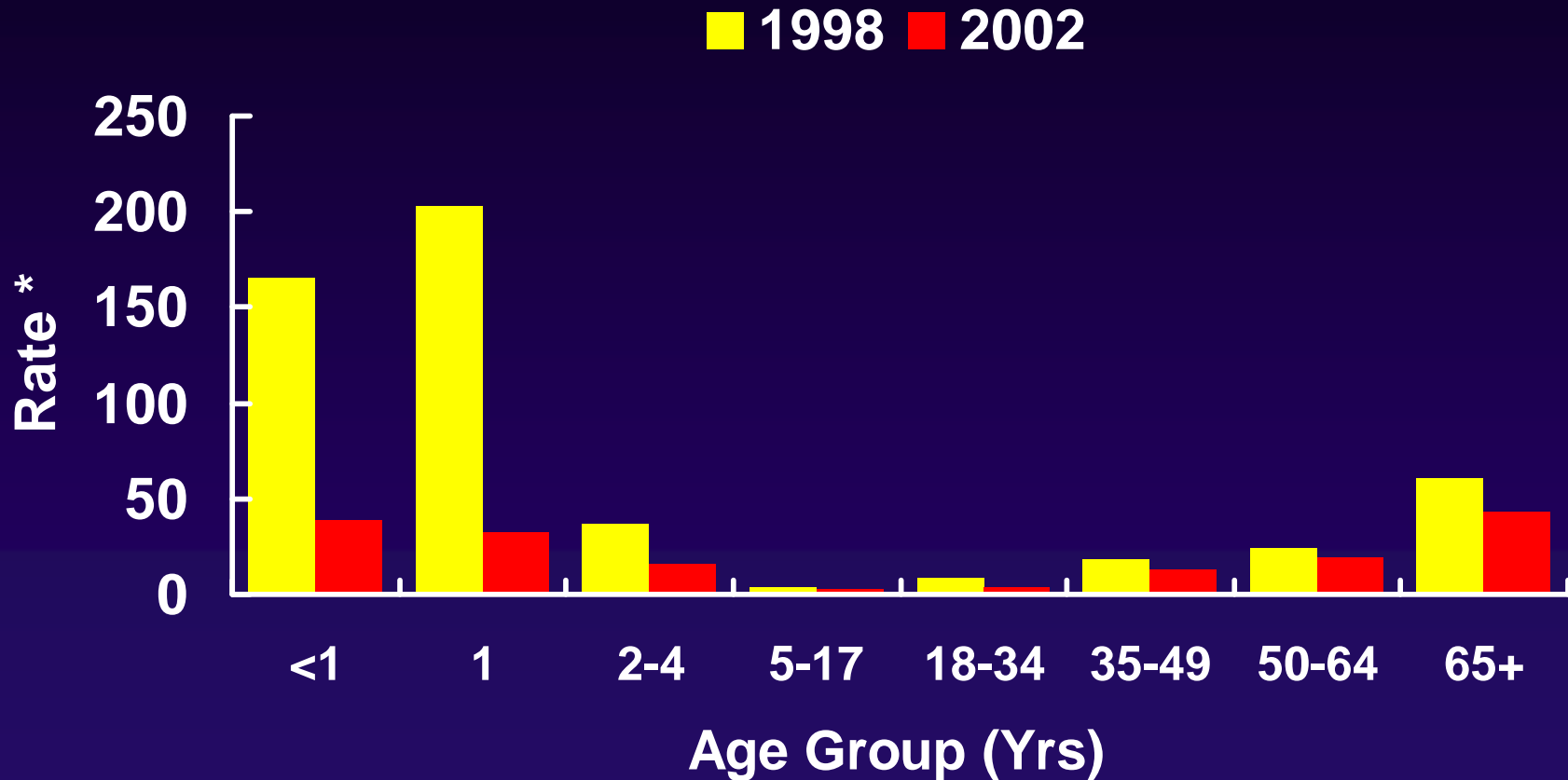
S. pneumoniae :
Un Killer Trop Méconnu

Invasive Pneumococcal Disease Burden in the US

(2004 rates with 60% uptake of 23vPs Vaccine)



Invasive Pneumococcal Disease Incidence by Age Group, 1998 and 2002



* Rate per 100,000 population

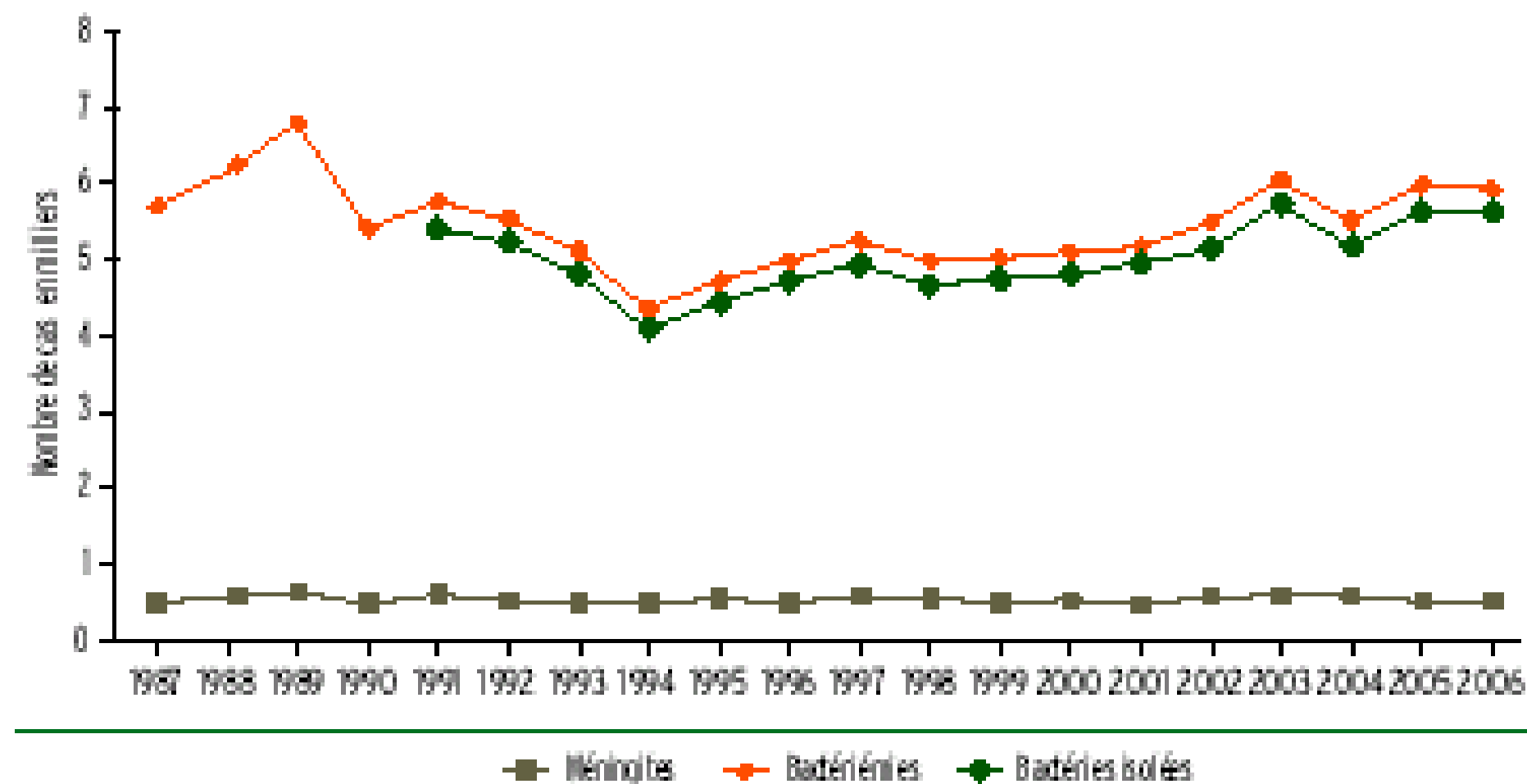
Source: Active Bacterial Core Surveillance/EIP Network

Importance of Pneumococcal Infections in the U.S.

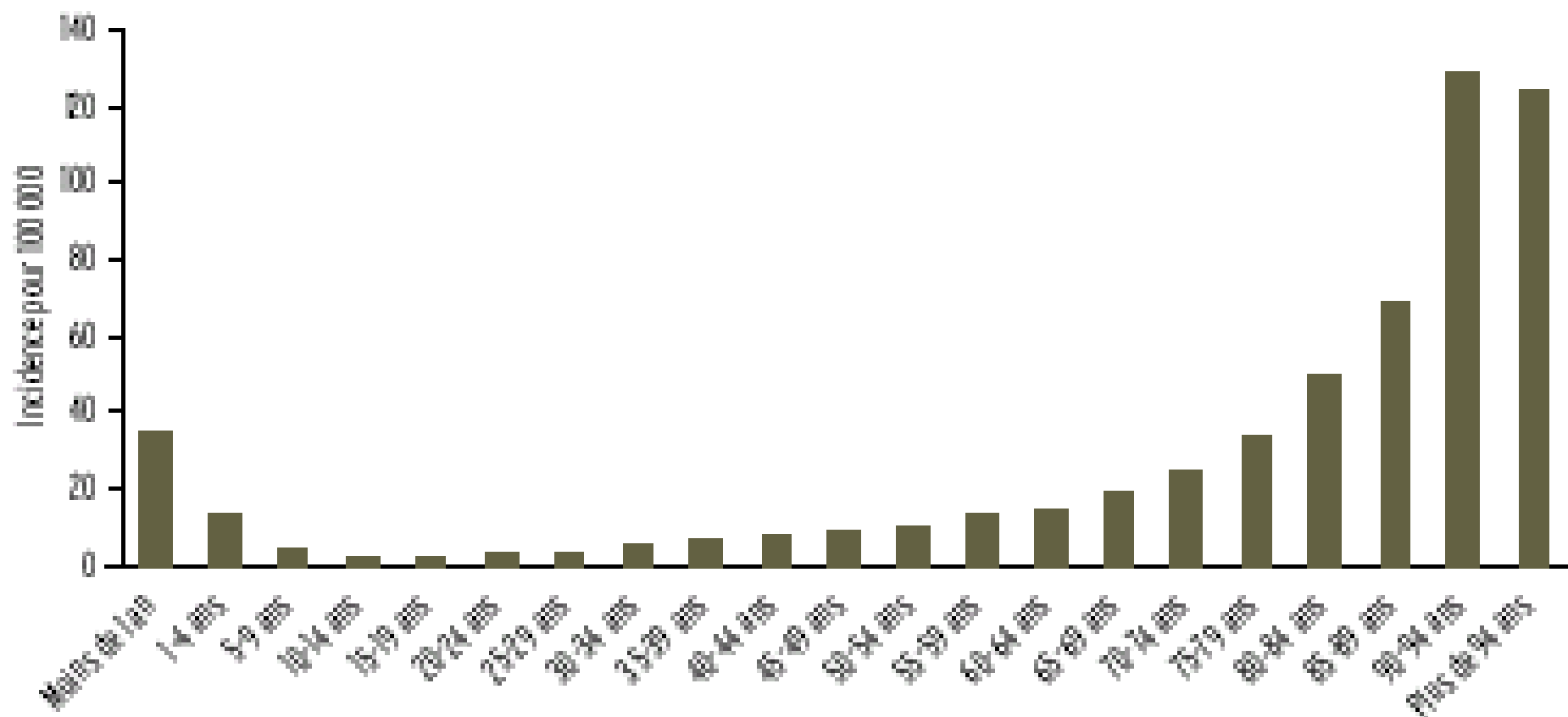
Type of Infection	Cases per Year	Rank
Pneumonia	125,000	1st
Otitis Media	7 million	1st
Bloodstream infection	60,000	2nd
Meningitis	3,300	1st

2000 CDC Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)

Nombre d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, France, 1987-2006

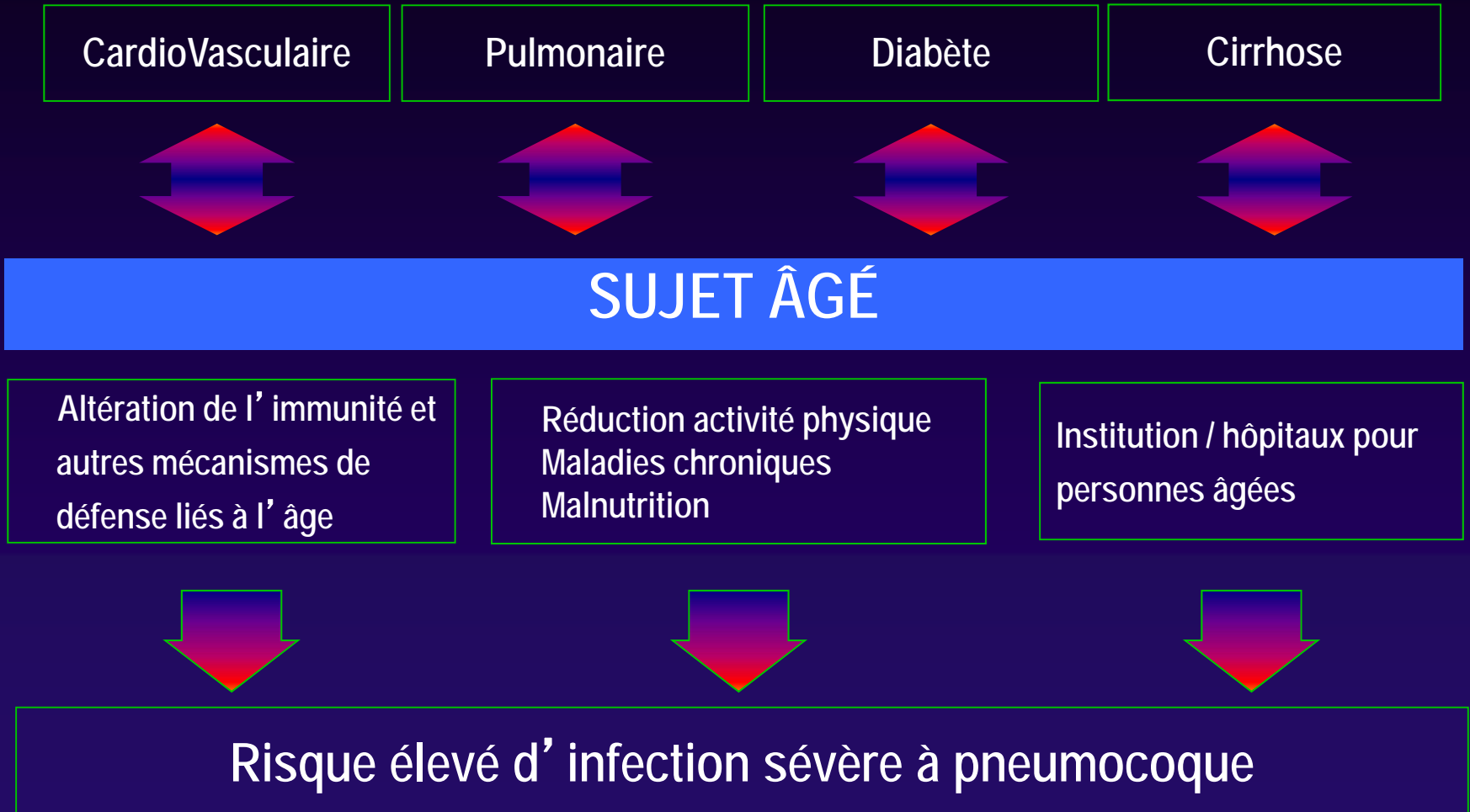


Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2006



Source : réseau EpiVac.

Facteurs Prédisposants aux Infections à Pneumocoque



Epidémiologie :

Maladies Invasives à Pneumocoque

Incidence dans les pays développés

Pays	Année(s)	Nb d' isolats de pneumocoque	incidence Annuelle/ 100 000 personnes	
			tous âges	≥ 65 ans
Danemark	1993	962	19	55
	1995	1070	20	55
Israël	1994–96	603 **	15*	55
USA				
Charleston, SC	1986–87	110 **	19	53
Oklahoma City, OK	1984	139	16	55
Rochester, NY	1985–89	671 **	19	56
Franklin County, OH	1991–93	419 **	19 ***	83
Atlanta, GA	1994	712	30	85

* ≥ 16 ans. ** bactériémies à pneumocoque uniquement. *** ≥ 18 years

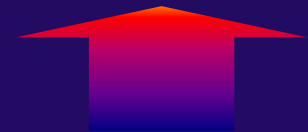
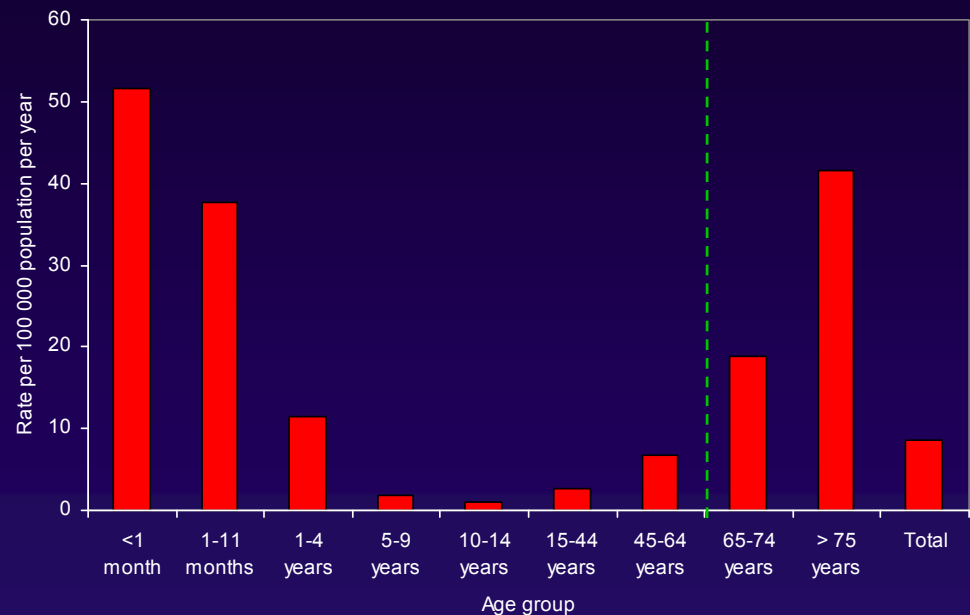
Fedson, personal communication, 1997

Epidémiologie : Pneumonie à Pneumocoque

Pneumonie à pneumocoque

- Incidence annuelle : 100/100000 personnes
- Cause importante de décès chez l'enfant et les **sujets âgés**
- Risque accru : maladies chroniques, déficits immunitaires
- Taux de mortalité
 - Autour de 20-40% chez les pts à risque et les alcooliques
 - Peut dépasser :
 - 50% chez les individus à risque élevé
 - > 60% avant l'âge de 6 mois

Taux en fonction de l'âge. Angleterre et Pays de Galle (1999)



Le Vaccin 23 valent (PPV23)

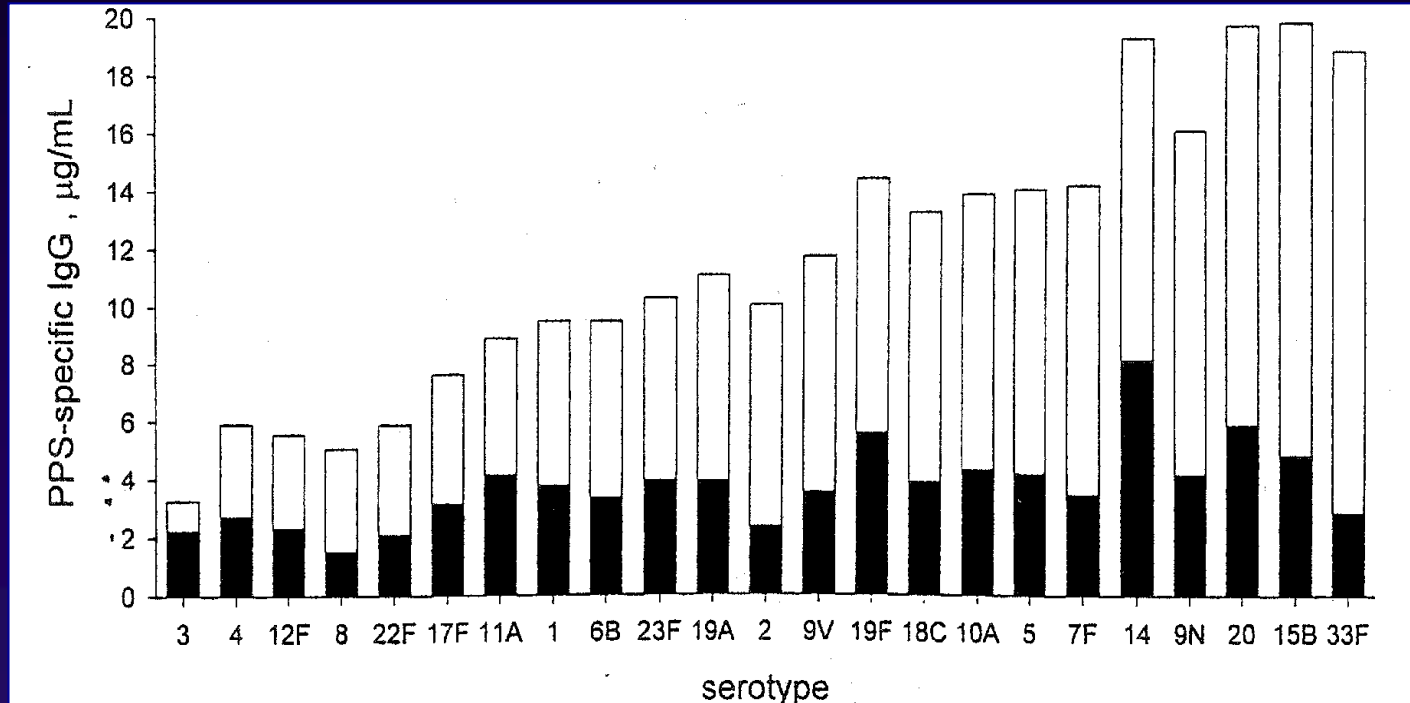
Vaccin Anti-Pneumococcique : Réponse Immune

- Le vaccin stimule la production d' Ac anti capsulaires spécifiques des 23 sérotypes ¹
 - Les Ac aident à la destruction des pneumocoques par les cellules de la lignée blanche
 - Les vaccins polysaccharidiques n' induisent pas de mémoire immunologique
- Chez la plupart des patients âgés ≥ 65 ans, la réponse immune :
 - est aussi bonne que celle des adultes jeunes¹
 - Varie selon les sérotypes²
- La réponse est diminuée chez :
 - Les immunodéprimés (par exemple leucémie, lymphome, myélome, SIDA)³
- Les Ac se maintiennent en général 5 ans ou plus⁴

1 : Fedson, Musher, *In Vaccines*, 1994 2 : Rubins, *Infect Immun*, 1999

3 : CDC, *MMWR*, 1997 Butler, *JAMA*, 1993

Vaccin 23 Valent : Réponse en Anticorps chez les Sujets Âgés



avant vaccination



après vaccination

Vaccin Anti Pneumococcique : Efficacité

PPV23 : Contre-Indications, Effets Indésirables

- Contre-indications
 - L' hypersensibilité à l' un des composants du vaccin.
 - La vaccination n' est pas recommandée chez les personnes ayant été vaccinées depuis moins de trois ans.
 - Une infection pneumococcique récente ne constitue pas une contre-indication à cette vaccination.
- Effets indésirables
 - De légères réactions locales transitoires telles que douleur, érythème, induration ou œdème surviennent chez environ 50 % des sujets vaccinés.
 - La fréquence des réactions d' intensité sévère de type réactions au site d' injection, poussées fébriles ou myalgies est inférieure à 1 %.
 - Enfin, de sévères réactions allergiques (urticaire, angioœdème, réactions anaphylactoïdes) ont été très rarement rapportées.

PPV23 : Efficacité

- Taux de protection théorique : 85% à 90 %
- L'immunogénicité est souvent faible
 - Non seulement pour le sérotype 23F
 - Mais aussi pour les sérotypes 6, 10A, 18B, 19F et 22.
- Sur le plan clinique, les études sont discordantes :
- EV entre 50 et 70 % pour des infections sévères avec bactériémies.
- EV faible chez les immunodéprimés.
- Après vaccination, les anticorps détectables ont une durée de
 - Cinq ans chez l'adulte
 - Trois ans chez le sujet âgé et les sujets aspléniques.
- Le PPV23
 - N'induit pas d'immunité muqueuse et
 - ne modifie pas le portage pharyngé

Le vaccin polyosidique conjugué

Caractéristiques du vaccin

- Vaccin pneumococcique 7-valent, conjugué à une protéine diphtérique
- Contient les 7 sérotypes suivants : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F.
- Comme le vaccin *Haemophilus* conjugué, il est immunogène dès le deuxième mois de vie pour les sept sérotypes qu'il contient.
- D'après les données du CNRP, ce vaccin couvrait théoriquement et avant son introduction
 - 77 % des sérotypes rencontrés dans les méningites,
 - 84 % des sérotypes rencontrés dans les bactériémies
 - 80 % des sérotypes rencontrés dans les otites moyennes aiguës.
- Le spectre d'activité théorique était encore plus élevé pour les PRP
 - 91 % pour les méningites
 - 100 % pour les bactériémies
 - 96 % pour les otites.

Vaccin Pneumo Conjugué (PCV7). Mode d'Administration, Schéma de Vaccination, Conservation

- Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire.
- Le schéma de vaccination varie selon l'âge :
- Nourrissons âgés de 2 à 5 mois :
 - Trois doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose
 - Rappel entre 12 et 15 mois.
 - À l'instar des schémas vaccinaux mis en place dans d'autres pays européens (Royaume-Uni, Italie, pays nordiques) un schéma à deux doses (à 2 et 4 mois) suivi d'un rappel précoce (à partir de 11 mois) est en cours de validation en France.
- Entre 6 et 11 mois :
 - Deux injections à au moins deux mois d'intervalle
 - Rappel un an plus tard.
- Entre 12 et 23 mois : une dose
- Le vaccin doit être conservé entre + 2 ° C et + 8 ° C et ne doit pas être congelé

PCV7 : Effets Indésirables

- Ce vaccin est généralement bien toléré lorsqu' il est administré simultanément avec d' autres vaccins pédiatriques.
- Chez le nourrisson,
 - Réactions au site d' injection d' intensité modérée telles qu' érythème, œdème et douleur (25 %),
 - Poussées fébriles supérieures à 38 °C (33 %) ou à 39 °C (2 %)
 - Peuvent survenir dans les 24 à 48 heures suivant l' injection.
- Des cas de somnolence et de perte d' appétit ont également été fréquemment observés chez l' enfant.
- Selon Black la tolérance du vaccin est apparue équivalente chez les nouveau-nés à terme et les prématurés.
- Des réactions graves de type convulsions ont été rapportées, selon une fréquence de l' ordre de 6/100 000 doses.
- Les données récentes de pharmacovigilance, reposant sur 27 millions de doses distribuées majoritairement aux États-Unis, font état de :
 - Réactions au site d' injection (érythèmes, œdèmes) : 10,5/100 000 doses
 - Réactions fébriles supérieures à 38 °C : 4,4/100 000 doses
 - EI graves (œdèmes diffus, convulsions, bronchospasmes) : 6/100 000 doses.

PCV7. Efficacité

- Essai clinique américain > 37 000 enfants
 - EV IIP graves : 94 % vis-à-vis des sérotypes vaccinaux.
 - Diminution significative des pneumopathies et des otites récidivantes.
- Etude Finlandaise OMA à pneumocoque
 - EV : 57 % vis-à-vis des sérotypes vaccinaux
 - Mais impact du vaccin sur le nombre total d' OMA : 6 % seulement.
- Aux États-Unis, la vaccination des enfants <2 ans par le PCV7
 - Diminution très importante des IIP < 5 ans, évaluée par les CDC à 75 % quatre ans après son introduction.
 - Impact positif sur l' incidence des IIP graves dans les tranches d' âge non vaccinées, en particulier chez les personnes âgées.
 - Bénéfice indirect attribué à une réduction du portage chez les enfants vaccinés
 - Réduction du risque d' exposition des personnes non vaccinées.
 - Diminution des hospitalisations < 2 ans pour pneumopathie a été mise en évidence après l' introduction de la vaccination

PCV7 : Efficacité

- Impact positif sur l'incidence des IIP graves dues à des PSDP
 - Impact est lié au fait que les souches de sérotypes couverts par le vaccin sont plus fréquemment résistantes que les souches d'autres sérotypes.
- Aux États-Unis
 - Faible augmentation des cas dus à des souches de pneumocoques de sérotypes non vaccinaux.
 - Augmentation modérée dans la population générale
 - Mais augmentations plus importantes, venant atténuer l'impact positif du vaccin conjugué 7-valent ont été observées dans certaines populations à haut risque d'infection à pneumocoque (patients séropositifs pour le VIH, enfants indigènes d'Alaska).

Si l'impact bénéfique du vaccin PCV7 a été très important aux États-Unis, une surveillance attentive des sérotypes circulants est nécessaire afin de mesurer l'importance de l'effet de remplacement des sérotypes couverts par le vaccin par ceux non couverts

Efficacité PPV23 : Études Prospectives. Prévention des Pneumonies à Pneumocoque - I

	Vaccin	n	Caractéristiques	Efficacité Protective %	95% C.I.
Gaillat, 1985	14-valent	1686	Hôpitaux Gériatriques et maison de retraite	77	51,89
Simberkoff, 1986	14-valent	2295	Vétérans à haut risque ≥ 50 ans	- 32	NS
Koivula, 1997	14-valent	2837	Personnes ≥ 60 ans	15	-43,50
		886	À risque seulement	59	6,82
Ortqvist, 1998	23-valent	691	Personnes ≥ 60 ans sortie d' hospitalisation pour pneumonie	- 24	-150,34
Honkanen	23-valent	26,925	Personnes ≥ 65 ans	- 20	-90,20

Adapté de Fedson DS, Vaccine 2004; 22 : 927–946

Efficacité PPV23 : Études Prospectives. Prévention des Pneumonies à Pneumocoque - II

	Problèmes Méthodologiques	Interprétation
Gaillat, 1985	Ouverte, pas de double aveugle	Efficacité vaccinale suggérée
Simberkoff, 1986	Taille de l'échantillon Inadéquante Distribution inhabituelle des sérotypes	Non concluante
Koivula, 1997	Échantillon de petite taille Valeur prédictive du diagnostic sérologique inconnue Vaccination anti grippale de tous les sujets; Pas d'analyse selon saison grippale Multiples comparaisons statistiques; seulement une : efficacité	Efficacité vaccinale suggérée
Ortqvist, 1998	Taille de l'échantillon Inadéquante Valeur prédictive du diagnostic sérologique inconnue	Non concluante
Honkanen, 1999	Taille de l'échantillon Inadéquante Valeur prédictive du diagnostic sérologique inconnue	Non concluante

Effacité du PPV23 : Maladie Invasive à Pneumocoque

- Études Cas-contrôles et études indirectes de cohortes évaluant l'efficacité préventive des maladies invasives
- Critère d'évaluation : survenue d'une maladie invasive à pneumocoque

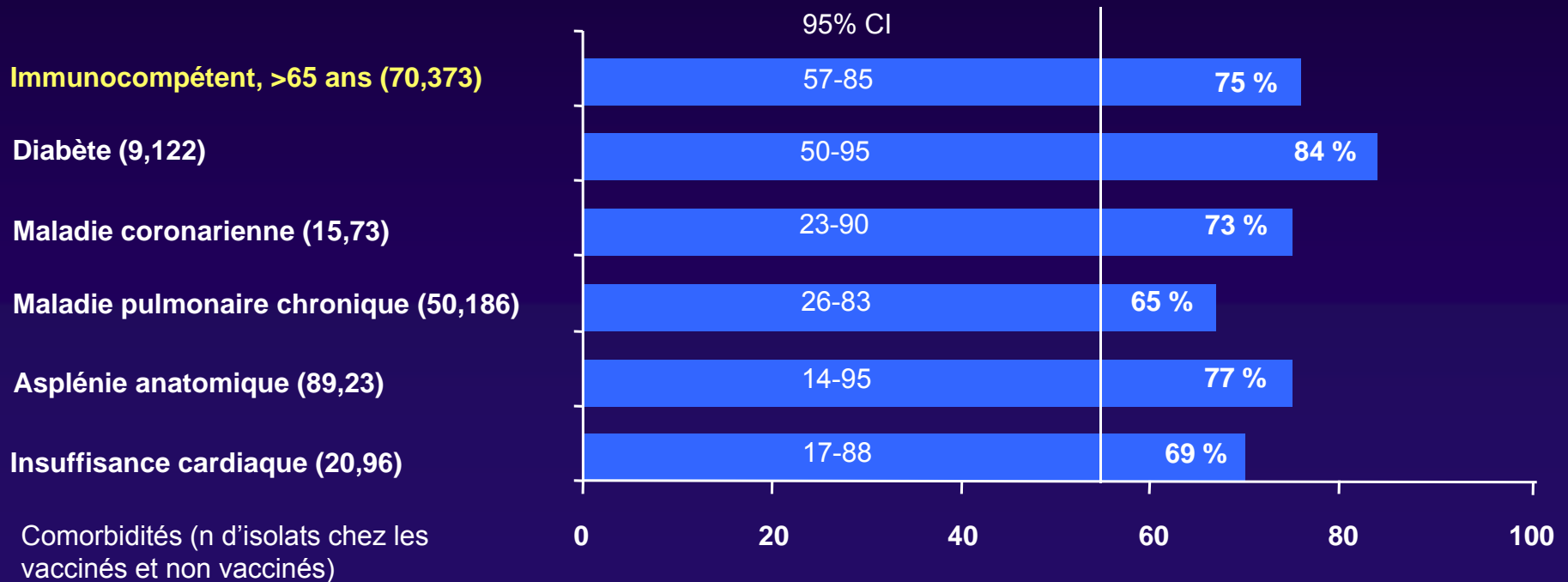
Type d'infection	Localisation (n de cas)	Effacité Vaccinale CI 95%	Source
Tous sérotypes	Connecticut (1054)	47% (30-59)	Shapiro et al. 1991
	Philadelphia (122)	70% (37-86)	Sims et al. 1988
	Charlottesville (85)	81% (34-94)	Farr et al. 1995
	Alaska (159)**	64% (32-81)	Davidson et al. 1994*
Sérotypes vaccinaux ou reliés au vaccin	Connecticut (983)	56% (42-67)	Shapiro et al. 1991
	Denver (89)****	-21% (-221-55)	Forrester et al. 1987
	Alaska (87)**	79% (49-92)	Davidson et al. 1994*
	CDC***	57% (45-66)	Butler et al. 1993

- * Seuls les pts avec un pneumocoque isolé d'un site normalement stérile ont été inclus.
 ** Observations non publiées.
 *** Eude de cohorte indirecte : 515 sujets vaccinés et 2322 sujets non vaccinés.
 **** Détermination incomplète du statut vaccinal et biais dans la sélection des contrôles

Efficacité du PPV23 : Maladie Invasive à Pneumocoque

- Estimation de l'efficacité vaccinale pour la prévention des maladies invasives accusées par les sérotypes vaccinaux
- Étude CDC, USA, chez 2837 patients (≥ 5 ans) selon les comorbidités, Maladie Invasive à Pneumocoque. revue de l'Efficacité 1978-1992

Efficacité globale de 57% (95%CI, 45-66%)



Effacité Clinique du PPV23 contre les Maladies Invasives (MIP) et les Pneumonies à Pneumocoque (PP) chez le Sujet Âgé : Méta-Analyse

- 4 études : Fine (1994), Hutchinson (1999), Moore (2000) et Cornu (2001)

	(Sujets sains)	(Sujets risque élevé > 50%)	(Sujets risque élevé > 20%)
EV contre MIP	42%	20%	44%
	(-49 - 92%)	(-188 - 78%)	(-45 - 79%)
EV contre PP	16%	- 20%	- 10%
	(-50 - 53%)	(-188 - 25%)	(-64 - 26%)

Bénéfice Ajouté du PPV23 chez les Pts BPCO Vaccinés contre la Grippe

Vaccination	Admission à l' Hôpital pour Pneumonie		Décès Toutes Causes	
	Réduction %	IC 95%	Réduction %	IC 95%
Grippe seulement	52	18,72	70	57,89
Pneumocoque seulement	27	-13,52	34	6,54
Association	63	29,80	81	68,88

- 1898 Patients BPCO inclus, et évalués durant trois saisons grippales consécutives, 1993-96
- Critères d' évaluation : hospitalisation pour grippe et pneumonie, et décès obtenu par étude des bases de données des systèmes de santé

Questions

- Discordances importantes entre :
 - Recommandations des sociétés savantes européennes
 - Basées sur des données scientifiques et des « opinions d'experts »
 - Recommandations des autorités gouvernementales de santé
 - Incluant aussi le rapport coût/efficacité à l'échelle de la population

- *If the prospective clinical trials and their meta-analyses suggest that pneumococcal vaccine does not offer meaningful protection to older adults...*
- *... Why have health officials in many countries adopted policies and recommendations for pneumococcal vaccination ?*

Fedson DS. 1998 and 2004

Les Résultats « Négatifs » des Essais Cliniques du Vaccin Anti-Pneumococcique

- Plusieurs essais cliniques n'ont pu démontrer une protection, chez le sujet âgé, contre la pneumonie à pneumocoque
- Les populations étudiées dans ces essais ont été trop limitées pour permettre de démontrer l'efficacité attendue, à un niveau statistique significatif
- Ces études sont souvent référencées comme étant des essais « négatifs »
- Parce que ces essais ont une puissance **insuffisante**,
 - Ils ne sont pas «**négatifs**»
 - Ils sont **non concluants** et **non informatifs**

En Résumé

- Le vaccin « marche t' il ? (efficacité)
 - Prévention des bactériémies et pneumonies à *S. pneumoniae* chez l'adulte jeune
 - Évidence de l'efficacité chez les sujets âgés non concluante
 - **Efficacité contre les maladies invasives à pneumocoque** chez les sujets à risque élevé
 - Spécialement les sujets âgés et les sujets avec comorbidités
 - Efficacité non démontrée contre la pneumonie à pneumocoque dans ces groupes
 - *Mais la PP* est la cause majeure des bactériémies à pneumocoque (maladie invasive), et les bactériémies peuvent être prévenues par la vaccination
- « *La vaccination anti-pneumococcique prévient les maladies invasives : elle est indiquée pour tous les sujets âgés, les patients à risque.* »¹
- La vaccination peut-elle « aider » les sujets âgés ?
 - Prévient les maladies invasives (études cas-contrôles)
 - Prévient les pneumonies au cours des BPCO (étude rétrospective de cohorte)



Le Vaccin Anti Pneumococcique demeure utile chez le sujet âgé



Utilisation du Vaccin Anti- Pneumococcique pour Réduire Morbidité et Mortalité en cas de Pandémie

- Encourager l' **application** des recommandations actuelles
- **Élargir** les recommandations actuelles du PCV7, **PPV23**, ou des deux
- **Revaccination** des personnes âgées à haut risque **par le PPV23**
- Utiliser le PCV7 chez les grands enfants
- **Baisser l' âge** pour la vaccination **universelle par le PPV23** au dessous de 65 ans
- **Stocker des vaccins** PCV7 ou **PPV23** et élargir les recommandations d' utilisation dès l' imminence d' une pandémie



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à l'intérêt de la vaccination anti pneumococcique lors d'une pandémie grippale

(séance du 19 mai 2006)

<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/>

Recommandations PCV13

- **Recommandations générales**
- La vaccination par le vaccin PCV13 est recommandée, dès que possible, à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, en remplacement du PCV7 et selon le même schéma vaccinal comportant 2 injections à 2 mois d'intervalle (la 1ère injection dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois; Ce rappel peut notamment être réalisé le même jour qu'une dose du vaccin trivalent ROR ou du vaccin méningococcique C conjugué, en deux sites d'injection différents

Recommandations PCV13

- **1 - Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection invasive à pneumocoque (IIP)**
- **(cfp ci-dessous la liste des risques pour les enfants de 2 ans à moins de 5 ans),**
- **le maintien d'un schéma vaccinal comprenant 3 injections du PCV13 à 1 mois d'intervalle (la 1ère injection étant faite à l'âge de 2 mois), suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois, est recommandée**

Recommandations PCV13

- Pour les prématurés (cf. schémas vaccinaux
- p. 129, tableau 2) :
- – **ayant débuté leur vaccination avec un vaccin conjugué 7-valent, le remplacement des doses restant à administrer par le vaccin 13-valent est recommandé;**
- – **ayant reçu un schéma vaccinal complet (primovaccination et rappel) avec le vaccin 7-valent, 1 dose de rattrapage par le vaccin conjugué 13-valent est recommandé au moins 2 mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois ;**

Recommandations > 5 ans et Adultes

- **3 - Pour les adultes et enfants de 5 ans et plus présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'IIP :**
 - asplénie fonctionnelle ou spl.nectomie ;
 - drépanocytose homozygote ;
 - infection à VIH, quel que soit leur statut immunovirologique
 - syndrome néphrotique ;
 - insuffisance respiratoire ;
 - insuffisance cardiaque ;
 - patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
 - personnes ayant des ant.c.dents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque ;
- **la vaccination est recommandée avec le PPV23**

Recommandations PCV13

- **2 - Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus), non préalablement vaccinés avant 24 mois et appartenant aux groupes à risque élevé d'IIP suivants :**
 - asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
 - drépanocytose homozygote ;
 - infection à VIH ;
 - déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :
 - une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique ;
 - un traitement immunosuppresseur ou une 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) ;
 - brèche ostéoméningée ;
 - diabète ;
 - candidats à l'implantation ou porteurs d'implants cochléaires