

Vaccination anti-pneumococcique

Vaccins polysidiques et conjugués

Henri Laurichesse,
Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand
hlaurichesse@chu-clermontferrand.fr

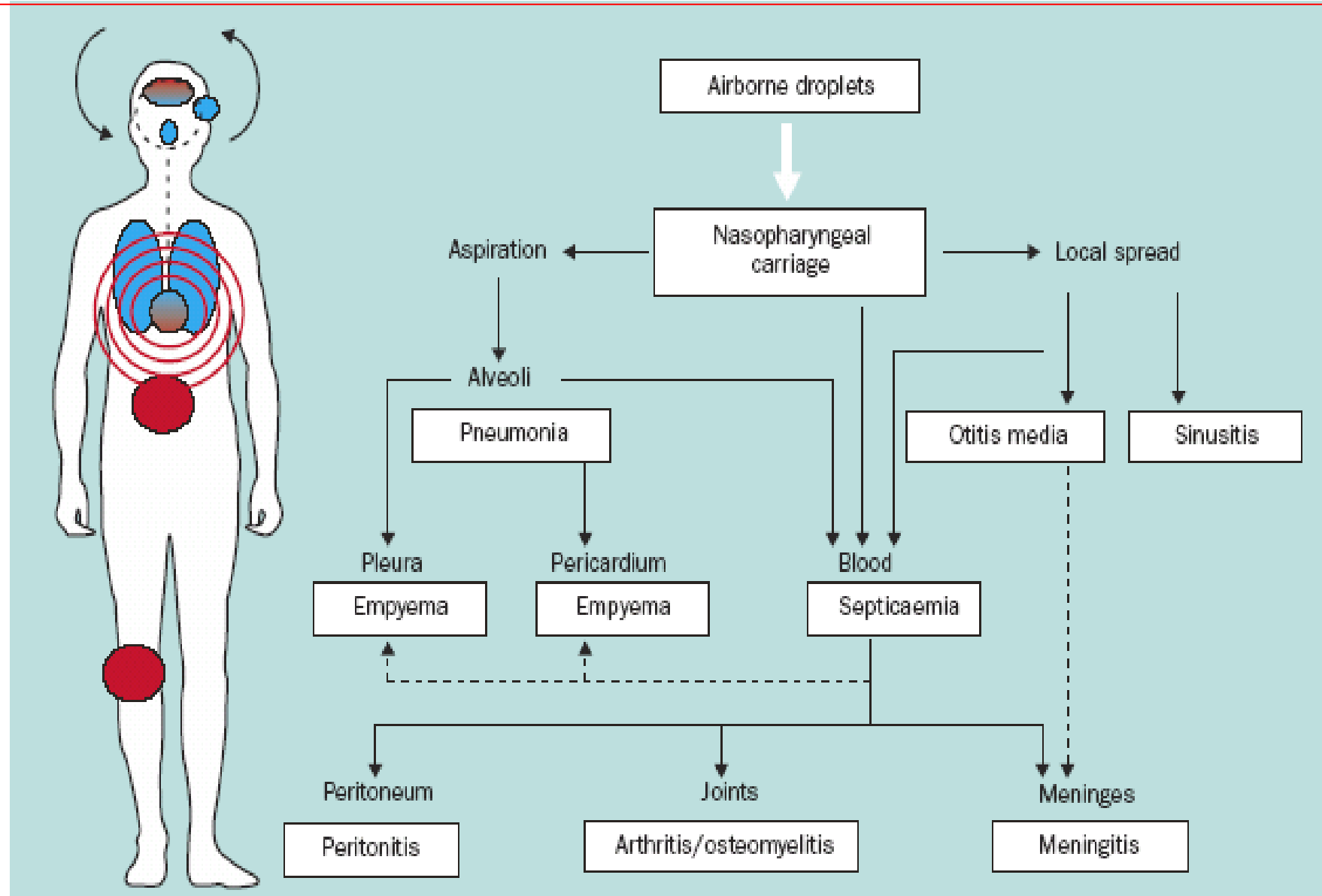
Vaccins pneumococciques

- Vaccin polyosidique 23V: (25 μ g-dose 0.5 ml)
 - 1-2-3-4-5-6B-7F-8-9N-9V-10A-11A-12F-14-15B-17F-18C-19A-19F-20-22F-23F-33F. (AMM : 1981, revision 1998)
 - Vaccins conjugués (2 μ g -dose 0.5 ml ; 4 μ g : 6B)
 - 7V: 4-6B-9V-14-18C-19F-23F (AMM : 2002)
 - 9V: 1-4-5-6B-9V-14-18C-19F-23F
 - 11V: 1-3-4-5-6B-7F-9V-14-18C-19F-23F
 - Vaccins peptidiques (perspectives)
 - PspA
 - Autres protéines : PsaA, PspC, PdB, pneumolysine,
 - Associations protéiques (voie nasale, sous-cutanée)
-

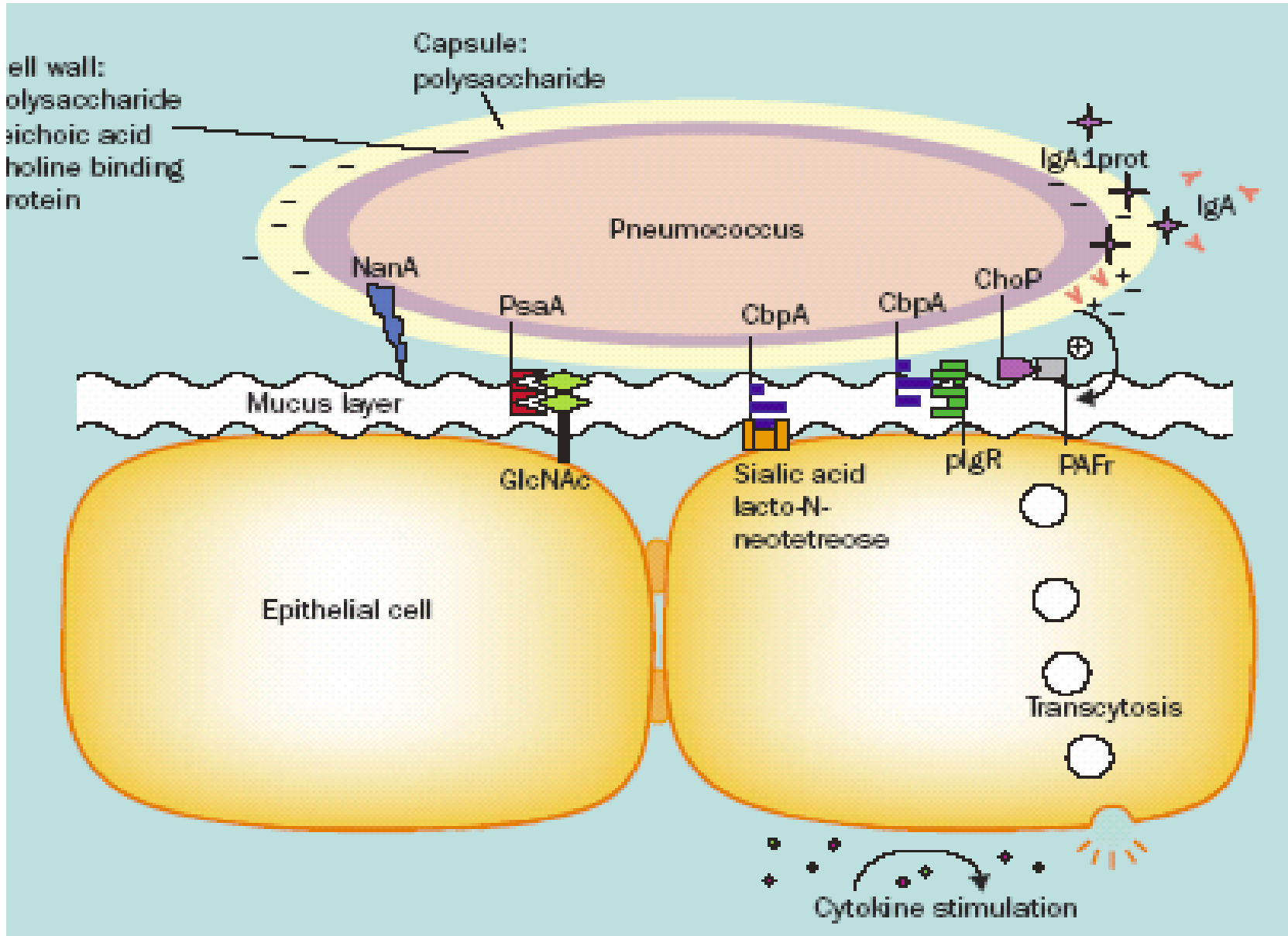
Plan

- Problématiques
 - Utilité de la vaccination anti-pneumococcique
 - Efficacité du vaccin polysaccharidique (23V)
 - Impact de la vaccination
 - Tolérance vaccinale
 - Recommandations et couverture vaccinale
 - Perspectives
-

Infection à pneumocoques : modes de dissémination et localisations



D'après : Bogaert D et al, *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54,
Obaro s et al. *J Med Microbiol* 2002;51:98-104



Les infections pneumococciques

- Infections focales :
 - Otites, sinusites, infections bronchiques, arthrites,
 - Infections systemiques :
 - Bactériémies isolées
 - Pneumonies avec ou sans bactériémie (20-30%) et/ou pleurésies
 - Méningites / méningo-encéphalites
 - Faible valeur prédictive étiologique des signes cliniques d'infection respiratoire et une faible rentabilité des examens non invasifs microbiologiques :
 - Incertitudes sur l'incidence réelle en population
 - Difficultés en recherche clinique pour les essais thérapeutiques et préventifs (vaccinaux)
 - Impact en population d'une intervention vaccinale difficile à évaluer
-

Vaccins pneumococciques actuels

- *Vaccin polysaccharidique*

- Pneumo 23-V
- 23 valences osidiques
- Non (peu) immunogène avant l'âge de 2 ans
- Sans (peu) impact sur le portage, réponse T-indépendante
- Absence d'effet rappel
- Efficacité contestée
- Recommandations restrictives en France

- *Vaccins conjugués*

- 7 valences Prévenar*
 - 9 valences
 - 11 valences
 - Immunogènes chez le nourrisson
 - Impact sur le portage
 - Effet rappel avec les 2 vaccins
 - Efficace chez l'enfant vis-à-vis des méningites et bactériémies
-

Utilité de la vaccination anti-pneumococcique

- Fréquence & gravité

- Âges extrêmes de la vie :

- nouveaux-nés, nourrissons, jeunes enfants : otites, bactériémies, pneumonies, méningo-encéphalites
- Adulte > 65 ans

- Maladies à risque quelque soit l'âge :

- asplénie, bpcO, hépatopathie, OH, tabagisme, dysglobulinémies, lymphopathies, infection à VIH, pts sous immunosuppresseurs.

- Pneumonies ± bactériémie, méningo-encéphalites : risques majeurs liés aux infections pneumococciques

- Moindre sensibilité à / résistance aux ATB usuels

- β -lactamines, macrolides, cyclines, sulfamides

- Multirésistance (≥ 3 ATB)

- Associée à certains sérotypes inclus dans les vaccins :

- 6B, 9 14, 19, 23F
-

Efficacité du vaccin polysidique 23 V

- Mal évaluée et donc contestée malgré un développement ancien, 11 essais randomisés et 8 méta-analyses
 - Difficultés du diagnostic de pneumonie à pneumocoques (bactériémie dans 20-30% cas)
 - Défaut de puissance des essais (peu d'évènements et PV)
 - Définitions imprécises des PAP
 - Bactériémies, pneumonies probables (ECBC)
 - Enquêtes cas-témoins rétrospectives aux USA ont apporté une forte contribution à l'évaluation de l'efficacité
 - Etudes rétrospectives d'impact de la vaccination 23V en populations (USA, Stockholm, Japon)
-

Vaccin pneumocoque et adulte jeune

Variable	Efficacité Vaccinale (%)	P value
Bactériémie à Pneumocoques	82.3	<.0001
Probable pneumonie à pneumocoques ¹	78.5	<.0001
Pneumonie confirmée par radiographie ²	53.0	<.0001

Source : Austrian R et al. *Trans Assoc Amer Phys* 1976;89:184-94.

Vaccin pneumocoque 13-V à 1493 personnes et vaccin méningocoque ou placebo à 3007 personnes.

¹ ECBC positive.

² Toutes pneumonies avec ou sans ECBC + à *S. pneumoniae*.

Autres essais randomisés : patients âgés ou à risque

- Gaillat J et al (1985)*:
 - Personnes âgées en institutions : 937 V et 749 NV
 - EV globale : 77.1 % [51.2 – 89.3] ≠ significative
- Simberkoff MS et al (1986)**
 - 2295 personnes âgées (≥ 55a ou à risque) : pas de ≠ significative
- Koivula I et al (1997)
 - 2837 personnes âgées > 60 ans : pas de ≠ significative globale
 - EV = 59% [6 – 82] dans le sous-groupe de pts avec bpc*
- Örtqvist Ä et al (1998)** :
 - 691 personnes > 50 ans venant d'être hospitalisées pour PAC
 - EV = 27 % [-12 – 42] vis-à-vis risque de PAC
 - EV = 22 % [-49 – 60] vis-à-vis risque de PAP

* En faveur efficacité vaccinale, ** sans conclusion

Méta-analyses : conclusions essais R

- 5 méta-analyses publiées / 8
 - *Fine MJ* et al (1994)
 - *Hutchison BG* et al (1999)
 - *Moore RA* et al (2000)
 - *Cornu C* et al (2001)
 - *Watson L* et al (2002)
 - Infections invasives à pneumocoques :
 - Déf : pneumonies bactériémiques + méningites + autres
 - *EV globale # 60 – 80%*, limitée aux personnes < 65ans immunocompétentes
 - Pneumonies non bactériémiques :
 - *EV globale # 40 – 80%*
 - Adulte jeune : *EV # 70 – 80%*,
 - Personnes > 65 ans ou à risque : efficacité vaccinale incertaine ou mal évaluée
 - Mortalité / pneumonie : impact mal évalué
-

Vaccin pneumococcique polyosidique

Méta analyses - *Vaccine efficacy*

	Fine	Hutchison	Cornu
•Infections/pneumonies invasives		73 %	71 %
- tous sérotypes	68 % *	-	-
- sérotypes vaccinaux	84 % *	-	-
•Pneumonies à pneumocoques			40 %
- tous sérotypes	60 % *	42 % #	-
- sérotypes vaccinaux	65 % *	75 % #	-
•Pneumonies	NS	-	NS
•Mortalité			
- toutes causes	NS	-	NS
- pneumonies	NS	-	27 %
- pneumonies à pneumocoques		NS	-

* âge < 55a - sans atcd, # hétérogénéité des résultats

Vaccin pneumococcique polysidique

Etudes rétrospectives - *Vaccination effectiveness*

Etudes Cas-Témoins

	VE % [IC 95%]
- ED Shapiro et al (1984)	67 % [13 - 87]
- HL Forrester et al (1987)	- 21 % [-221 - 51]
- RV Sims et al (1988)	70 % [37 - 86]
- ED Shapiro et al (1991)*	47 % [30 - 59]
* Immuno-compétents	61 % [47 - 72]
* Sérotypes vaccinaux	56 % [42 - 67]
- M Davidson et al (1995)	64 % [32 - 81]
- BM Farr et al (1995)	81 % [34 - 94]

Etude de Cohorte indirecte

- JC Butler et al (1993)*	57 % [45 - 66]
* Immuno-compétents > 65 a	75 % [57 - 85]

Etude rétrospective cas-témoins, Connecticut, 1984-90

Shapiro ED et al N Engl J Med 1991;325:1453-60.

- **1054 pts avec bactériémie** à pneumocoques / 1054 témoins
- 2 states de pts :
 - *Strate 1* : **Risque accru** : 191 pts (Cancer, LNH, Myélome, Asplénie, Hémopathie)
 - *Strate 2* : **Risque modéré** : 863 pts (> 55ans, bpc, OH, insuffisance cardiaque, diabète)

- **Efficacité Vaccinale**

	% V		OR ajusté	EV*	P
	C	T			
– Strate 1	22.3	22.3	0.79	21% (-55 - +60)	.48
– Strate 2	10.4	19.3	0.39	61% (47 – 72)	<.00001
– Tous pts	12.5	19.8	0.44	56% (42 – 67)	<.00001

* vis-à-vis des sérotypes contenus dans le vaccin 14 et 23-V

Protection vaccinale chez les personnes immuno-compétentes > 55 ans

Age	N	Délai vaccinal		
		< 3a	3-5a	> 5a
< 55a	125	93 [82-97]	89 [74-96]	85 [62-94]
55-64a	149	88 [70-95]	82 [57-93]	75 [38-90]
65-74a	213	80 [51-92]	71 [30-88]	58 [-2 - 83]
75-84a	188	67 [20-87]	53 [-15-81]	32 [-67-72]
≥ 85a	133	46 [-31-78]	22 [-90-68]	-13[-174-54]

ED Shapiro et al N Engl J Med 1991;325:1453-60

Vaccin pneumococcique polysidique

Etudes rétrospectives - *Vaccination effectiveness*

- Efficacité chez les personnes immunocompétentes :
 - maladie coronarienne EV: 73% [23 – 90]
 - insuffisant cardiaque EV : 69 % [17 - 88]
 - insuffisant respiratoire EV : 65 % [26 – 83]
 - Patient diabétique EV : 84 % [50 – 95]
 - Patients aspléniques EV : 77% [14 – 95]
 - Pts > 65a EV : 75% [57 – 85%]
 - Efficacité non démontrée chez les pts immuno-déprimés
-

Immunogénicité du vaccin 23-valent

- *Pas de consensus sur un seuil protecteur d'Ac*
 - Ac apparaissent en 5 à 8j (IgM, IgG), Pic d'Ac entre 70 et 100j
 - Corrélation entre le taux d'Ac et la protection
 - Persistance sérotype-spécifique # 5 ans
 - *Activité opsono-phagocytaire : approche qualitative Ac*
 - Avidité Ac varie avec le taux d'Ac et le sérotype : corrélation établie avec 6B et 23F > 19F
 - *Immunogénicité est peu modifiée par certaines maladies chroniques à risque accru d'infections à pneumocoques :*
 - Asplémie, bpcO, maladies CV, hépatopathies,
 - Persistance d'Ac diminue avec l'âge
 - Durée est corrélée au pic
 - *Immunogénicité est sérotype-dépendante*
-

Immunogénicité du vaccin 23-valent

Sérotype	Persistance-Ac	EV % (IC95%)	Résistance
1	-	77 (50 - 90)	-
3	-	42 (5 - 65)	-
4	4.5 a	76 (6 - 58)	-
5	-	-	-
6B	3.0 a	46 (-4 - +72)	+
7	-	53 (8 - 76)	-
9V	5.0 a	52 (12 - 74)	+
14	7.7 a	62 (44 - 75)	+
18C	-	36 (-20 - +66)	-
19F	3.8 a	27 (-50 - + 65)	+
23F	4.7 a	15 (-24 - +41)	+

Fedson DS. Vaccine 2000;19:183-6

Etudes interventionnelles : impact

- Minneapolis (Minnesota) : 1898 pts **BPCO** (618 NV) P + G
Suivi 2 ans (Nov 1993 – 95)

	RR	P
Hospitalisation pour P & I	0.57 [0.38 – 0.84]	.005
Décès	0.71 [0.56 – 0.91]	.008

Nichol et al Vaccine 1999;159:2437-42.

- Finlande : 26925 (62%) **personnes > 65 ans**, 1992-93

	RR	EV couplée
Pneumonie	1.2 [0.9 – 1.5]	- 20 % [-50 - +10]
P pneumocoques	1.2 [0.8 – 1.9]	- 20 % [-90 - +20]
Bactériémie pneumocoques	0.4 [0.1 – 1.9]	+60 % [40 - + 90]

Honkanen PO et al Vaccine 1999;17:2493-2500

Etudes interventionnelles : impact

- **Stockholm** : **personnes > 65a** (Sept -Nov 1998)
100 242 V (39% pop cible) en 8 semaines, dont:
76 177 P+G, 23 224 G, 841P
-

Diagnostic	Incidence /10 ⁵		Réduction Hospitalisation	
	V	nonV	Déc98 – Mai99	
P & Grippe	263	484	46 %	[34 - 56]
Pneumonie	2199	3097	29 %	[24 – 34]
P pneumocoque	64	100	36 %	[3 – 58]
Inf Invasive P	20	41	52 %	[1 – 77]
Mortalité	15.1	34.7/10 ³	57%	[55 – 60]
	Effet additif P + G			

Christenson B et al Lancet 2001;357:1008-11

Christenson B et al Eur Respi J 2004;23:363-8

Etudes interventionnelles : impact

- **HMO, Etat de Washington**

- 47 365 personnes \geq 65 ans suivies 3 ans
- 21 052 V et 26 313 NV avec vaccin pneumo 23V

	IC	ID	BPCO	IC-Vacciné-G
	38207	9158	3126	20806
	<hr/>			
	adj OR			
Hosp pour PAC	1.14	1.14	1.04	1.05
PAC sans Hosp	1.02	1.18	1.01	0.94
<u>Bactériémie</u>	<u>0.46*</u>	0.78	<u>0.19*</u>	<u>0.35*</u>
Hosp et PAC	1.05	1.09	1.11	0.93
<u>Décès (toutes causes)</u>	<u>0.88*</u>	1.09	1.00	<u>0.85*</u>

Jackson LA et al N Engl J Med 2003;348:1747-55.

Autres études interventionnelles : impact sur décès par pneumonie

TABLE 2 Incidence and risk of hospitalisation for pneumonia, overall pneumonia, death from pneumonia and death from any cause in relation to pneumococcal vaccination status^a

	Hospitalisation for pneumonia [†]	Overall pneumonia [‡]	Death from pneumonia [§]	Death from all causes [¶]
Events				
Unvaccinated	50	59	12	223
Vaccinated	45	58	6	162
Unadjusted incidence rate per 1000 persons-yrs				
Unvaccinated	9.33	11.70	1.81	37.8
Vaccinated	11.73	15.54	1.79	37.6
Age and sex-adjusted				
hazard ratio for all subjects	1.09	1.17	0.76	0.79
95% CI	0.84–1.43	0.93–1.42	0.41–1.45	0.69–0.91
p-value	0.505	0.171	0.410	0.001
Multivariate adjusted				
hazard ratio for all subjects	0.81	0.85	0.28	0.67
95% CI	0.51–1.30	0.56–1.31	0.09–0.80	0.54–0.83
p-value	0.387	0.467	0.018	0.000

CI: confidence interval. ^a: the multivariate hazard ratios are for vaccinated subjects as compared with unvaccinated subjects and were adjusted by the following. [†]: adjusted for sex, age, obesity, chronic lung disease, immunocompromised status and receipt or nonreceipt of influenza vaccine the previous year; [‡]: adjusted for sex, age, chronic lung disease, chronic cardiopathy, immunocompromised status, obesity and receipt or nonreceipt of influenza vaccine the previous year; [§]: adjusted for age, immunocompromised status and receipt or nonreceipt of influenza vaccine the previous year; [¶]: adjusted for sex, age, chronic lung disease, immunocompromised status and presence or absence of hypertension. The categorisation of age was 65–74 yrs, 75–84 yrs or >84 yrs.

Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population : the EVAN-65 study.

Table 1 Base-line characteristics of 1298 cohort members according to their pneumococcal vaccination status before the study started

	No of persons (%)		P value ^a
	Unvaccinated before entry (N = 597)	Vaccinated before entry (N = 701)	
Age group ^b			
65–74 years	349 (58.4)	292 (41.6)	<0.001
75–84 years	198 (33.2)	311 (44.4)	
≥85 years	50 (8.4)	98 (14)	
Sex			
Male	448 (75.0)	512 (73.0)	0.412
Female	149 (25.0)	189 (27.0)	
Number of outpatient visits during previous 2 years ^c			
0–14	150 (25.1)	50 (7.1)	<0.001
15–29	209 (35.0)	193 (27.6)	
30 or more	238 (39.9)	458 (65.3)	
History of hospitalisation for pneumonia in previous 2 years	15 (2.5)	43 (6.1)	0.002
Influenza vaccination prior year ^d	256 (42.9)	580 (82.7)	<0.001
Medical conditions			
Chronic heart disease	106 (17.8)	153 (21.8)	0.067
Diabetes mellitus	140 (23.5)	187 (26.7)	0.182
Hypertension	289 (48.4)	383 (54.6)	0.025
Obesity	122 (20.4)	144 (20.5)	0.962
Current smokers	140 (23.5)	110 (15.7)	0.000
Chronic liver disease	19 (3.2)	23 (3.3)	0.920
Chronic nephropathy	30 (5.0)	40 (5.7)	0.588
Active neoplasia	19 (3.2)	26 (3.7)	0.605
Corticosteroid medication	87 (14.6)	176 (25.1)	<0.001
Immunocompromised status ^e	134 (22.4)	226 (32.2)	<0.001

^a p values were calculated with chi-square test.

^b The median age of study population at study start was 75 years (interquartile range: 70–80). The means age of the unvaccinated and vaccinated subjects were 74.2 years old (S.D.: 6.7) and 76.5 years old (S.D.: 6.9), respectively; $p < 0.001$.

^c The median of outpatient visits was 31 (interquartile range: 20–46). The means number of outpatient visits during previous 2 years were 29.4 (S.D.: 23.7) in unvaccinated and 41.0 (S.D.: 24.1) in vaccinated subjects; $p < 0.001$.

^d Influenza vaccine coverage reached 68% in Autumn 2002 (83% in PPV vaccinated and 39% in PPV unvaccinated), 75% in Autumn 2003 (88% in PPV vaccinated and 48% in PPV unvaccinated) and 74% in Autumn 2004 (85% in PPV vaccinated and 47% in PPV unvaccinated).

^e Immunocompromise was a composite variable defined by the presence of any one of the following: cancer (solid organ or haematological neoplasia), chronic severe nephropathy (nephrotic syndrome, renal failure, dialysis or transplantation), chronic severe liver disease (cirrhosis), anatomical or functional asplenia, AIDS, and long-term corticosteroid therapy (20 mg/day of prednisone) or another immunosuppressive medication.

Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population : the EVAN-65 study.

Table 2 Incidence and risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia (CAP), outpatient pneumonia and overall pneumonia in relation to pneumococcal-vaccination status in elderly patients with chronic respiratory diseases^a

	Hospitalisation for CAP ^b				Outpatient CAP ^c	Overall CAP	Death from CAP ^d	Death from all cause
	<i>Pneumococcal pneumonia</i> ^e	Other etiology ^f	Unknown etiology	Overall hospitalised CAP				
Number of events								
Unvaccinated	8	15	31	54	10	64	8	90
Vaccinated	12	26	45	83	24	107	14	185
Incidence (per 1000 persons-year)^g								
Unvaccinated	5.72	10.72	22.17	38.62	7.15	45.77	5.72	64.36
Vaccinated	5.26	11.41	19.75	36.43	10.53	46.96	6.14	81.19
Unadjusted hazard ratio for all the subjects								
(95% CI)	0.93 (0.37–2.28)	1.06 (0.56–2.01)	0.88 (0.56–1.40)	0.94 (0.67–1.33)	1.45 (0.69–3.05)	1.02 (0.75–1.40)	1.07 (0.45–2.55)	1.26 (0.99–1.61)
p-Value	0.872	0.848	0.613	0.739	0.317	0.881	0.871	0.059
Age-adjusted hazard ratio for all the subjects								
(95% CI)	0.87 (0.35–2.17)	0.98 (0.51–1.87)	0.81 (0.51–1.29)	0.87 (0.61–1.23)	1.29 (0.61–2.72)	0.93 (0.68–1.28)	0.91 (0.35–2.37)	1.22 (0.92–1.62)
p-Value	0.776	0.963	0.381	0.431	0.499	0.682	0.842	0.165
Multivariable hazard ratio for all the subjects								
(95% CI)	0.76 (0.30–1.90)	0.85 (0.44–1.64)	0.61 (0.38–0.99)	0.70 (0.48–1.00)	1.15 (0.48–2.72)	0.77 (0.56–1.07)	0.87 (0.33–2.28)	1.20 (0.91–1.59)
p-Value	0.559	0.635	0.048	0.052	0.746	0.123	0.783	0.202

^a The hazard ratios are for vaccinated subjects as compared with nonvaccinated and were adjusted, where appropriate, for age, sex, number of outpatient visits in previous 2 years, history of hospitalisation for pneumonia in previous 2 years, chronic cardiopathy, diabetes mellitus, smoking, hypertension, obesity, immunocompetence and receipt or non receipt of influenza vaccine in prior year.

^b During the total study period, the hospital discharge database showed a total of 149 diagnoses of hospitalised pneumonia. We were able to review 144 clinical records (96%), of which 137 cases were validated (four cases were excluded due to patient readmission for the same episode of CAP and three were associated with nosocomially pneumonia).

^c Within the study period, 40 individuals were registered with a code of outpatient pneumonia, but only 34 cases (85%) were included as radiologically confirmed outpatient CAP after review of the clinical records.

^d Death from CAP was considered when the patient died within the first 30 days after the diagnosis of CAP.

^e Hospitalised *Pneumococcal pneumonia* included as bacteremic cases (four in vaccinated and two in nonvaccinated subjects) as non-bacteremic cases (eight in vaccinated and six in nonvaccinated subjects).

^f CAP caused by other etiology was considered if other microorganisms (not *S. Pneumoniae*) were isolated from blood or sputum cultures or were detected by a paired serological testing.

^g The incidence of each event was calculated as persons-year, considering in the denominator the sum of the persons-time contributed for each individual in unvaccinated or vaccinated group during the follow-up.

Vaccination anti-pneumococcique

Recommandations Internationales

- Prise de position de l'OMS en 1999
 - Recommandations basées sur l'âge des personnes
 - USA, Canada
 - Scandinavie (Suède, Norvège, Danemark, Finlande)
 - Allemagne, Autriche, Suisse, Belgique, Grèce
 - Populations à risque / maladies
 - Royaume Uni
 - France
 - Espagne
 - Pays-Bas
-

Vaccination anti-pneumococcique – Pneumo23

Recommandations 2008

- Adulte et enfant > 5 ans : vaccin polysidique 23-valent / 1 dose et revaccination tous les 5 ans (effets indésirables locaux accrus : *Jackson LA et al JAMA 1999;281:243-48* : RR = 3.3 [2.1-5.1])
 - Pt **asplénique**, drépanocytaire homozygote, atteint de syndrome néphrotique
 - Pt **insuffisant respiratoire**
 - Patient **alcoolique avec hépatopathie chronique**
 - Pt **insuffisant cardiaque**
 - **atcd d'infection pulmonaire** ou **d'infection invasive à pneumocoque**
 - A **chaque recours au système de soins**
 - **Application médiocre des recommandations en France** : formulations et incertitude vis-à-vis des pneumonies à pneumocoques non bactériémiques (impact en sous-populations à haut risque : BPCO)
-