



FACULTÉ
DE MÉDECINE



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

Prévention vaccinale grippe et pneumocoque: actualités



Odile Launay

Infectiologie, Hôpital Cochin, Paris



*Cours d'Automne de Chimiothérapie anti-infectieuse et
de Vaccinologie*

Veyrier du Lac, 11-13 septembre 2017



INSTITUT PASTEUR



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

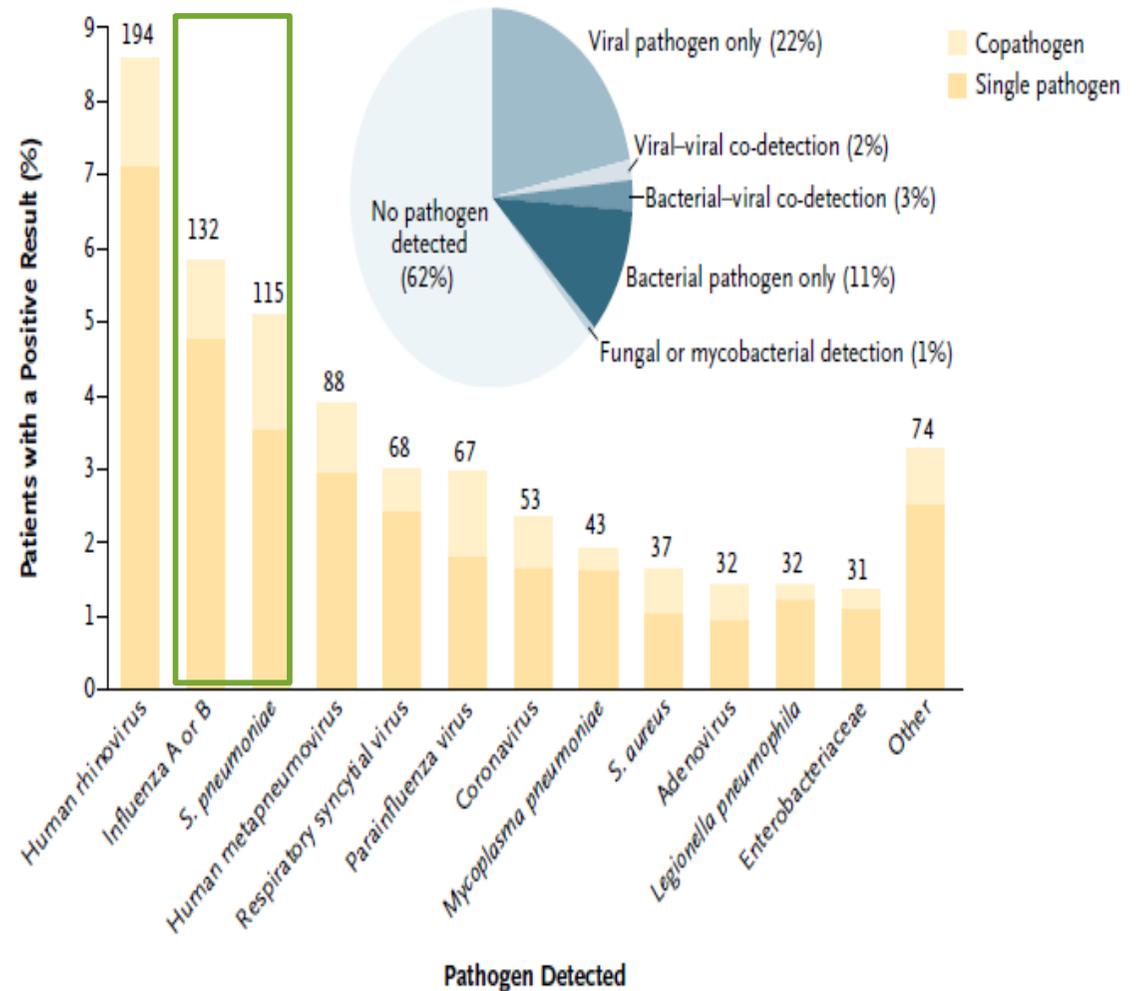
Liens d'intérêt

- Investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur, Janssen : financement organismes d'appartenance
- Participation à des groupes de travail: Sanofi Pasteur, sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio, Pfizer, Janssen
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques: GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- Autres :
 - coordinatrice du CIC Cochin Pasteur et du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (I-REIVAC)
 - coordinatrice du groupe de travail vaccination prévention de la Spilf (Société française de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
 - Expert Infovac
 - vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique) jusqu'en mars 2016

Agents infectieux en cause dans les pneumonies communautaires de l'adulte hospitalisé

- 2010-2012
- 2259 adultes hospitalisés avec une pneumonie communautaire
- Documentation microbiologique dans 853 cas
 - 966 pathogènes
 - grippe: 6% des patients
 - *S pneumoniae*: 5% des patients

A Specific Pathogens Detected



Vaccination pneumocoque

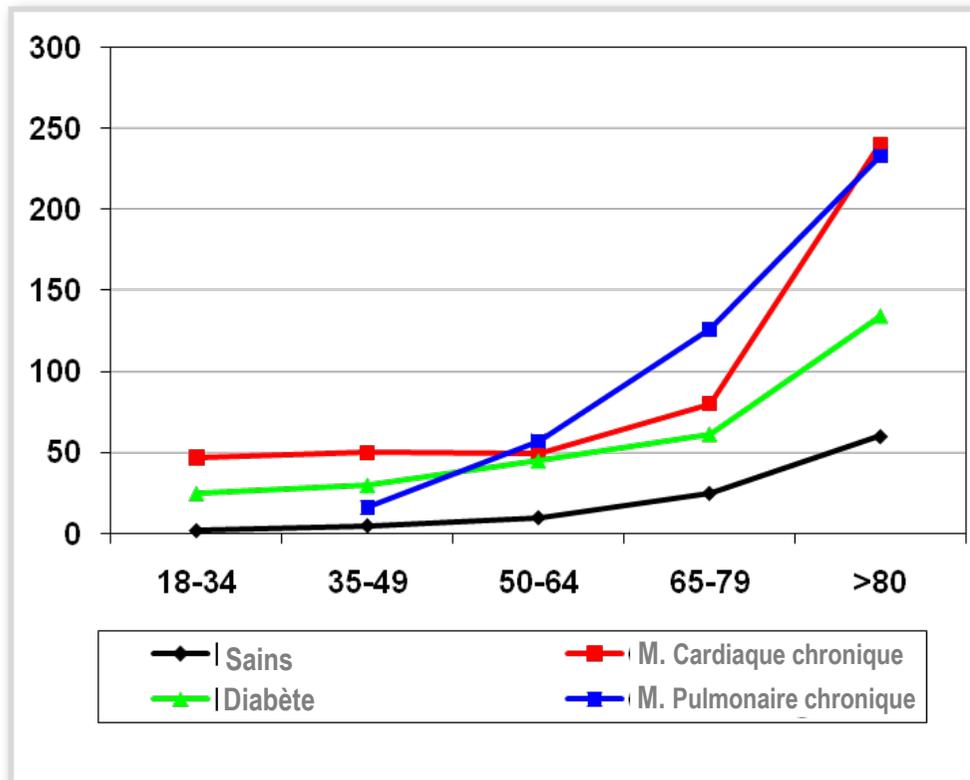
Facteurs de risque d'infection à pneumocoque

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

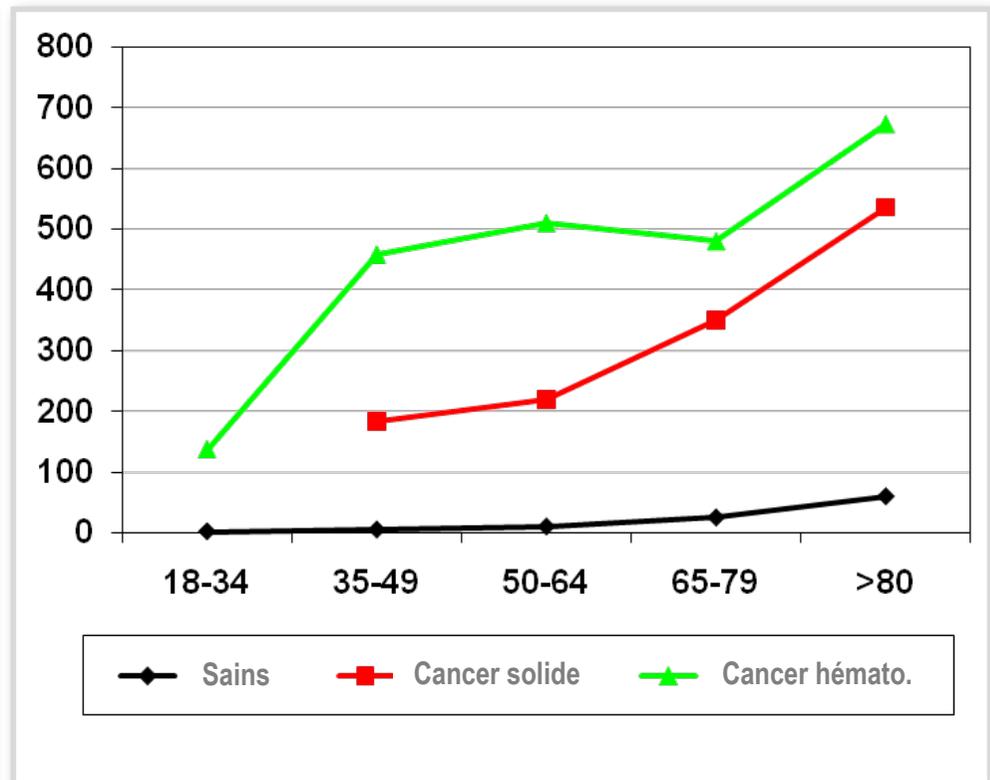
Risque d'infection invasive à pneumocoque chez l'adulte

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

Sain vs maladies chroniques*



Sain vs immunodépression*



* Données USA, 1999-2000.

Risque d'infection invasive à pneumocoque chez l'adulte immunodéprimé

Facteurs de risque	Etude	Facteur étudié	OR ou risque relatif, ajusté (IC 95%)*
Immunodéprimés	Klemets Thorax 2010	Immunodépression congénitale ou acquise ou rhumatisme inflammatoire traité par IS	3,1 (2,3-4,4)
Asplénie (orga ou fonct.)	Klemets Thorax 2010	Pathologie splénique	35,6 (3-428,5)
Hemopathie maligne	Klemets Thorax 2010	Hémopathie maligne	56 (20-157)
	Kyaw JID 2005	Hemopathie maligne	38.3 (15.9–92.2)
Tumeurs solides	Klemets Thorax 2010	Cancer solide	5,1 (2,4-10,9)
	Kyaw JID 2005	Cancer solide	22.9 (11.9–44.3)
Transplantation	Klemets Thorax 2010	Transplantation (moelle ou organe solide)	2.9 (1.0-8.8)
VIH	Klemets Thorax 2010	VIH ou SIDA	14,3 (5,3-38,5)
	Kyaw JID 2005	VIH ou SIDA	48.4 (24.8–94.6)

**Risque d'IIP multiplié par 3 à 56
en fonction des études et du type d'immunodépression**

Vaccins pneumocoque

- Vaccins **polyosidiques** développés à partir de la **capsule de *S. pneumoniae***
- Contiennent des **sérotypes “choisis”** en fonction:
 - de leur **fréquence** dans les IIP, chez les enfants et les adultes
 - de leur **virulence**
 - de leur **résistance** aux antibiotiques, certains sérotypes étant classiquement associés à une sensibilité diminuée aux β -lactamines
- En 2017, 2 vaccins sont disponibles :
 - un vaccin non conjugué 23 valent
 - un vaccin conjugué 13 valent

Vaccin non conjugué 23 valent

- Couverture potentielle: environ 70% des IIP de l'adulte en France (CNRP, 2015)
- 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 (revaccination)
- 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 discuté sur les pneumopathies

Moberley SA et al, Cochrane Data Base Syst. Rev. 2013, Motoi Suzuki et al, Lancet Infect Dis 2017

AMM: Immunisation active contre les infections dues aux sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin.

Le vaccin est 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

Vaccin conjugué 13 valent

- 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 «Herd immunity»
- Couverture sérotypique plus limitée

AMM 2017 : prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae*

Vaccins pneumocoque conjugué – Résultats de l'essai CAPITA

Prévenar 13 versus placebo

- Essai randomisé 84 496 adultes > 65 ans, non immunodéprimés
- Efficacité démontrée sur les infections à pneumocoque de sérotype vaccinal:
 - pneumopathie communautaire: 45,6% (IC95%: 21,8-62,5%)
 - IIP: 75% (IC95%: 41,4-90,8%)
- Efficacité maintenue sur la durée (3,7 ans)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

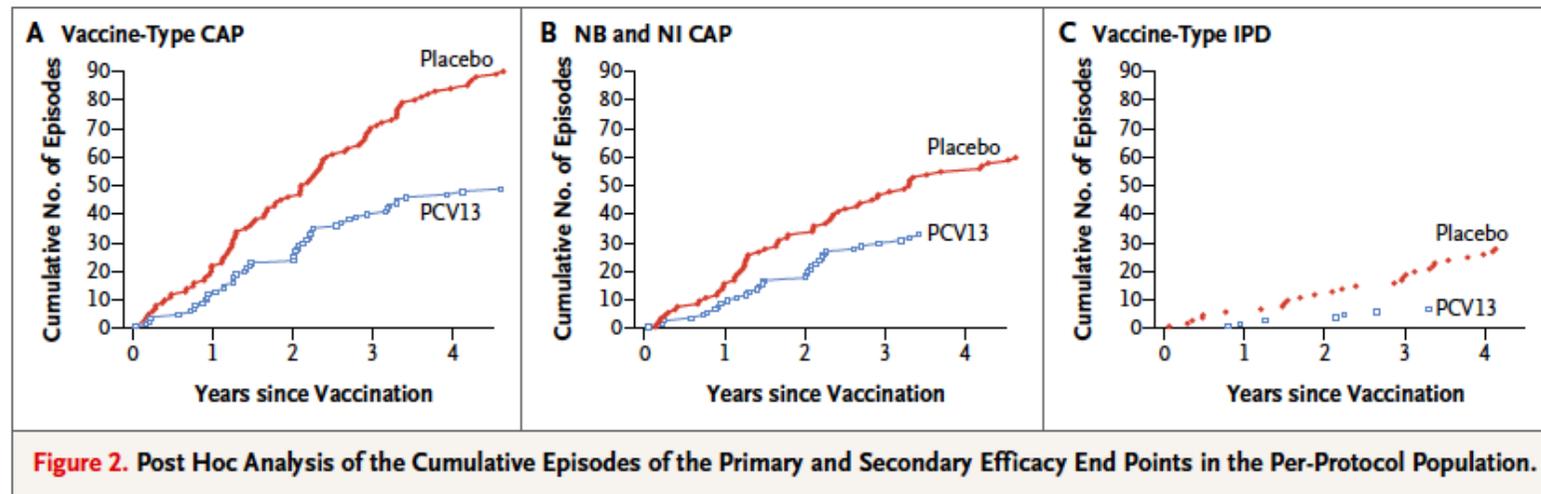
ORIGINAL ARTICLE

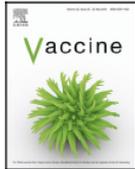
Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

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. Emimi, W.C. Gruber, and D.E. Grobbee

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

DOI: 10.1056/NEJMoa1408544



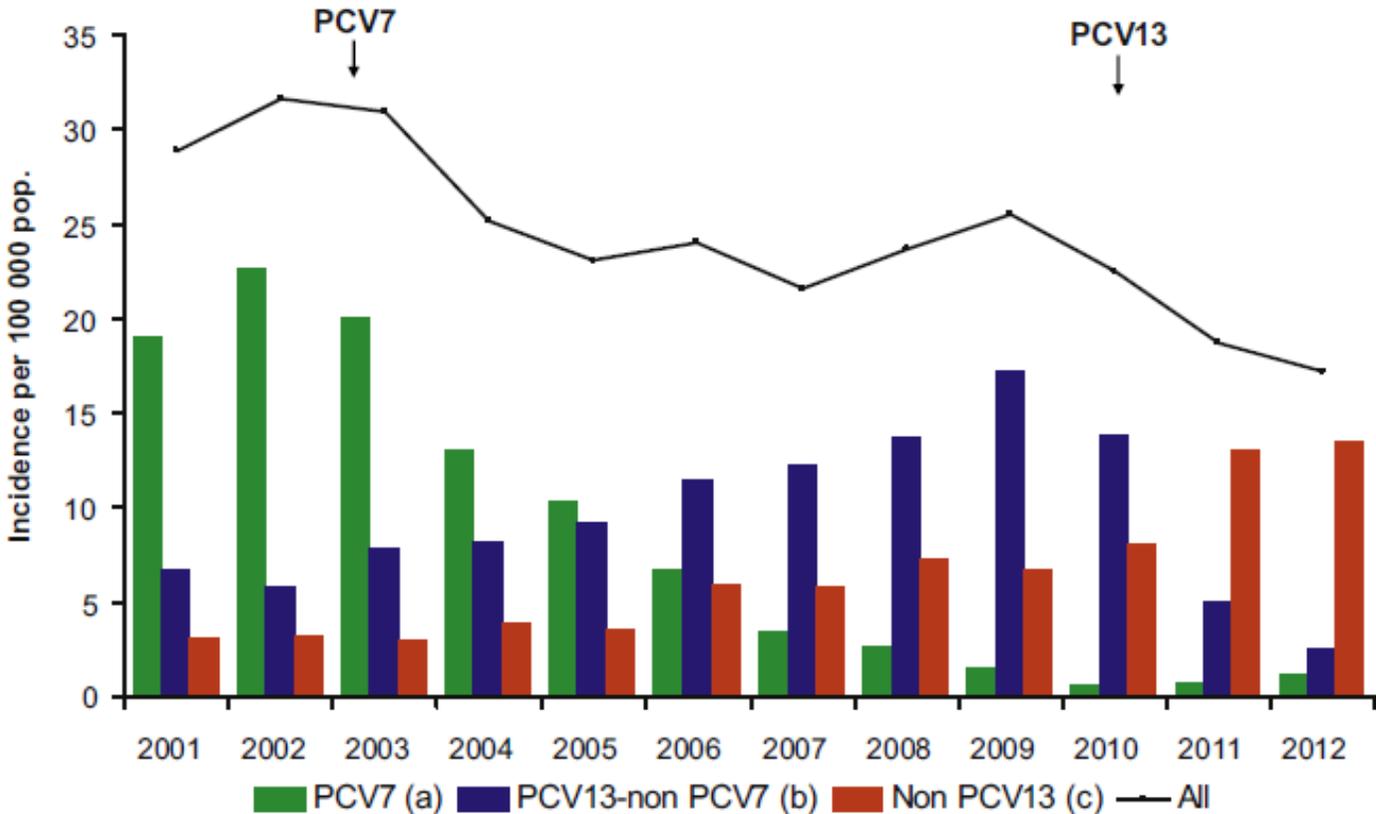


Evolution de l'incidence des IPP de l'enfant < 2 ans en France 2001-2012

Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001–2012

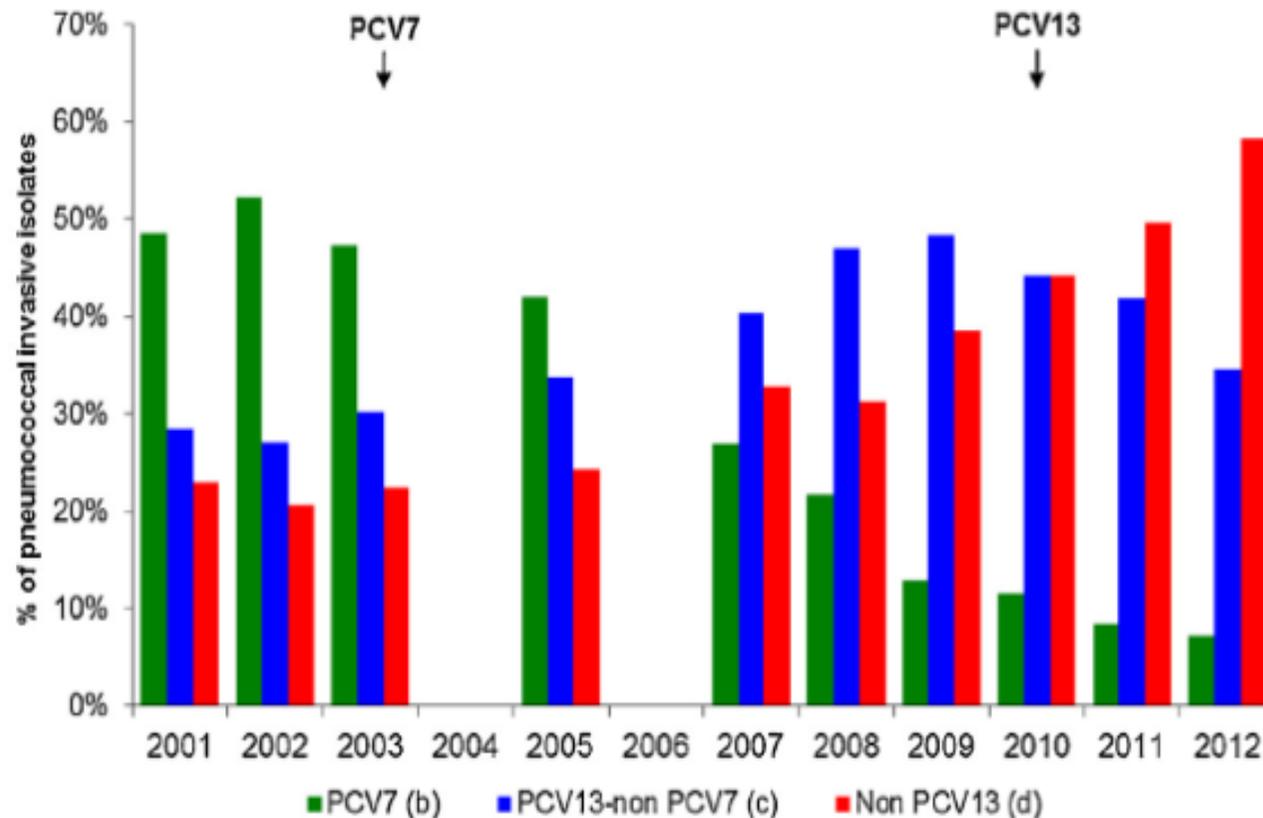


A. Lepoutre^{a,*}, E. Varon^b, S. Georges^a, F. Dorléans^a, C. Janoir^{b,c}, L. Gutmann^b, D. Lévy-Bruhl^a, the Microbiologists of the Epibac¹ and the ORP Networks²,



(a) PCV7 : PCV7 serotypes including serotypes , 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F
 (b) PCV13-non PCV7 : PCV13-non PCV7 serotypes, including serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A
 (c) Non-PCV13 : other serotypes than PCV7 and PCV13-non PCV7

Evolution des sérotypes des pneumocoques isolés d'IIP chez l'adulte en France 2001-2012



(a) The distribution of the three serotype-groups is standardized on the ratio of pneumococcal meningitis to other non meningitis pneumococcal invasive diseases cases in adults (>15 years), assessed from Epibac data for the respective time periods

(b) PCV7 : PCV7 serotypes including serotypes , 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F

(c) PCV13-non PCV7 : PCV13-non PCV7 serotypes, including serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A

(d) Non-PCV13 : other serotypes than PCV7 and PCV13-non PCV13

Recommandations françaises 2017: quelles indications?

AVIS

relatif aux recommandations vaccinales
contre les infections à pneumocoque pour les adultes

10 mars 2017

- Vaccination généralisée pour les enfants de moins de 2 ans (Vaccin conjugué seul)
- 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
- 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)

Vaccination contre le pneumocoque : quel schéma?

AVIS

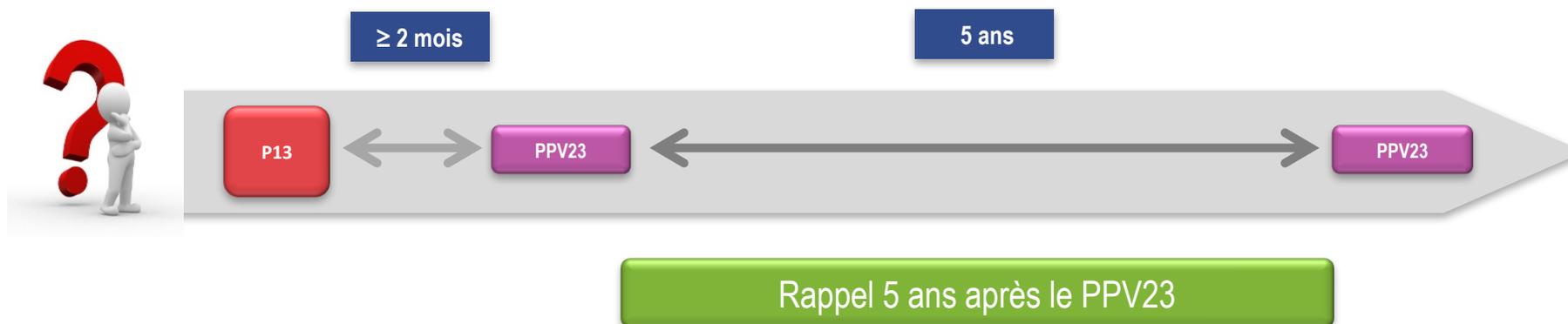
relatif aux recommandations vaccinales
contre les infections à pneumocoque pour les adultes

10 mars 2017

- Etant donné :
 - la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué
 - le risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, la recommandation pour les **enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes à risque d'infection à pneumocoque** est d'administrer **une dose de Prevenar13[®] suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la dose de vaccin 13 valent**
- Pour les patients ayant reçu antérieurement un vaccin polysidique non conjugué, un délai minimum d'un an est recommandé avant de le vacciner avec le vaccin conjugué et un délai minimal de 5 ans par rapport au vaccin 23 valent
- Nouvelle injection de 23 valent 5 ans après l'injection précédente du même vaccin

En pratique: Personnes (adultes et enfants) âgées de 5 ans et plus, à risque élevé d'IP, **quel que soit le risque**

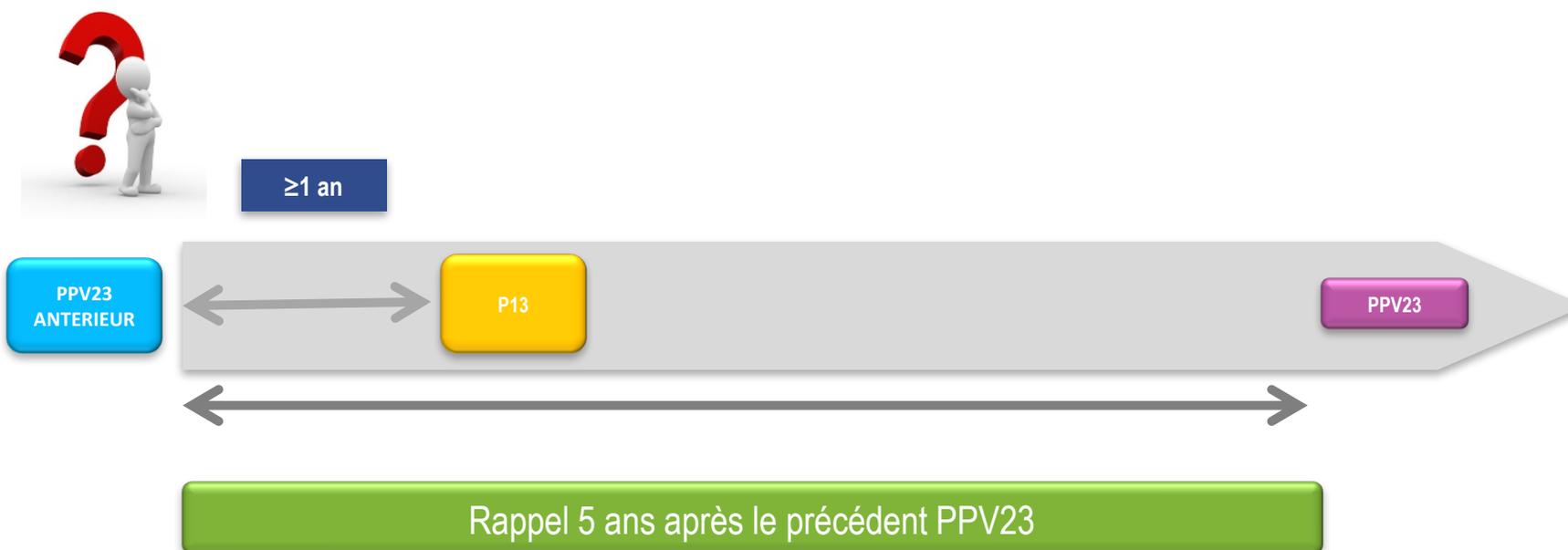
1- Personnes non préalablement vaccinées **quel que soit le risque**



La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure

En pratique: Personnes (adultes et enfants) âgées de 5 ans et plus, à risque élevé d'IP, **quel que soit le risque**

2- Personnes ayant déjà reçu du PPV23



La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure

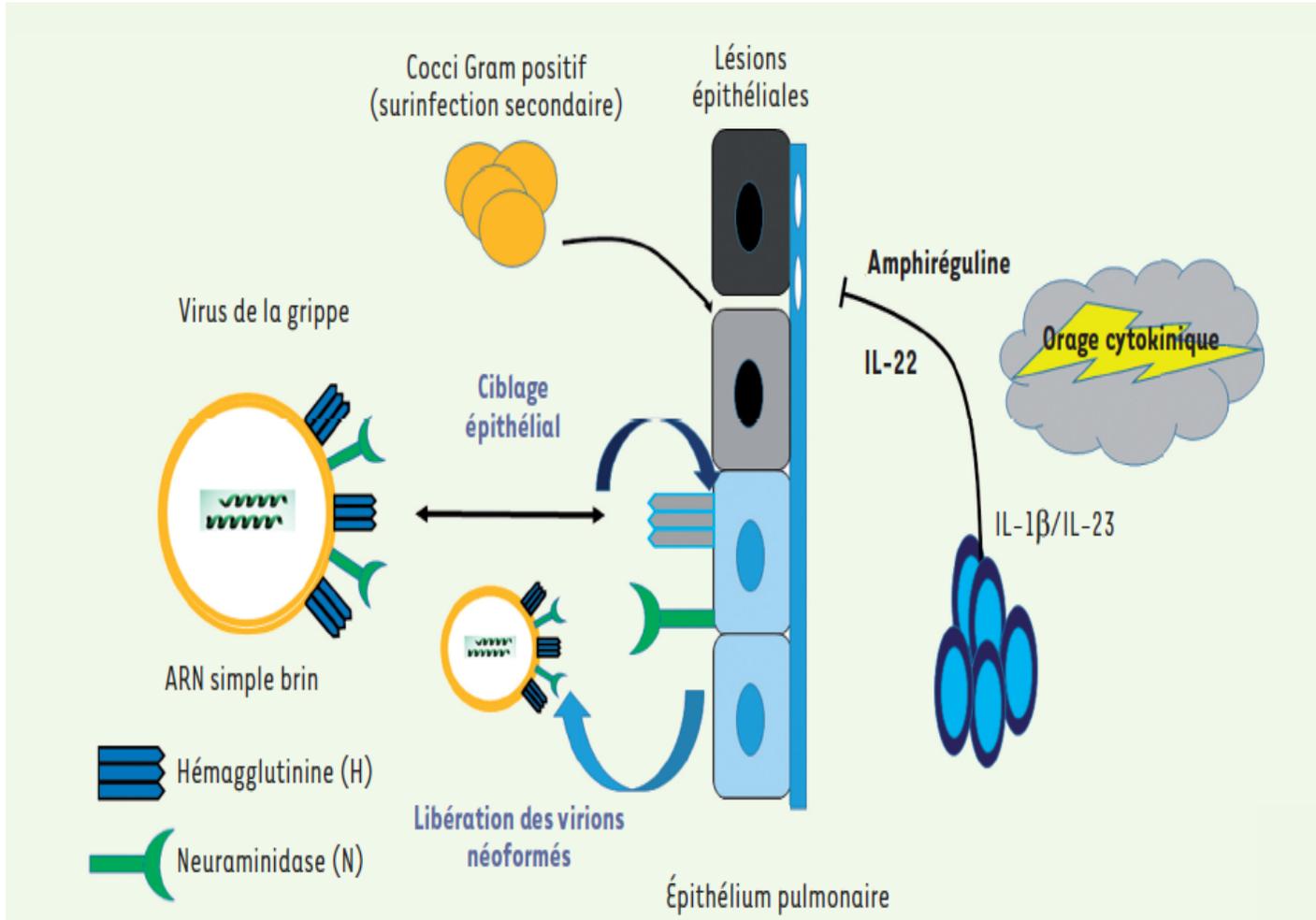
En pratique: Personnes (adultes et enfants) âgées de 5 ans et plus, à risque élevé d'IP, **quel que soit le risque**

3- Personnes ayant déjà reçu la séquence PCV13-PPV23



La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure

Vaccination grippe



Les vaccins antigrippaux

- Vaccins actuellement disponibles en France sont composés de **3 souches** :
 - 2 virus de sous-types A
 - 1 virus de sous-type B
- **Composition revue tous les ans** adaptée à la surveillance épidémiologique (OMS)
- **2 types de vaccins:**
 - **vaccins inactivées**, AMM à partir de l'âge de 6 mois
 - **vaccin vivant atténué**, AMM 24 mois à 18 ans

Efficacité de la vaccination contre la grippe

- L'efficacité de la vaccination antigrippale avec les **vaccins actuels n'est pas optimale**, même chez les enfants et les jeunes adultes (*DiasGranados CA, Vaccine 2013*)

Table 2. Efficacy of Influenza Vaccines in Children and Young Adults^a

Vaccine Type	Influenza Strain	Efficacy, %
Inactivated	H1N1	74–82
	H3N2	40–58
	B	51–58
Live	H1N1	86–90
	H3N2	75–90
	B	44–70

- **Variable** en fonction
 - de la **souche** (A/H1N1 > A/H3N2),
 - de **l'adéquation de la composition** du vaccin aux virus circulants,
 - du **terrain** : moindre efficacité chez le sujet âgé et l'immunodéprimé

Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe

E Kissling^{1,2}, M Rondy^{1,2}, I-MOVE/I-MOVE+ study team³

1. EpiConcept, Paris, France

2. Both authors have contributed equally to the study and manuscript writing

3. The members of I-MOVE/I-MOVE+ study team are listed at the end of the article

- Etude d'efficacité vaccinale européenne 12 pays participant à l'étude
- Sur les gripes ambulatoires tous âges confondus
38% (95%CI: 21,3;51,2)
- Sur les gripes hospitalisés (> 65ans)
2,5% (95%CI: -43,6;33,8)

We measured early 2016/17 season influenza vaccine effectiveness (IVE) against influenza A(H3N2) in Europe using multicentre case control studies at primary care and hospital levels. IVE at primary care level was 44.1%, 46.9% and 23.4% among 0–14, 15–64 and ≥65 year-olds, and 25.7% in the influenza vaccination target group. At hospital level, IVE was 2.5%, 7.9% and 2.4% among ≥65, 65–79 and ≥80 year-olds. As in previous seasons, we observed suboptimal IVE against influenza A(H3N2).

Citation style for this article:

Kissling E, Rondy M, I-MOVE/I-MOVE+ study team. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. Euro Surveill. 2017;22(7):pii=30464. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.7.30464>

Vaccins grippe quadrivalents



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés
contre la grippe saisonnière

9 septembre 2016

En conclusion, l'ensemble des modélisations identifiées conduisent à une réduction modérée du nombre de cas de grippe et de ses conséquences (consultations, hospitalisations, décès) extrêmement variables selon les années. Dans la saisine de la DGS, il a été rapporté qu' « en

En l'absence d'étude médico-économique réalisée en France, les données à considérer proviennent d'études conduites dans les pays développés ayant une stratégie de vaccination comparable à celles de la France. Ces données indiquent que la vaccination par un vaccin quadrivalent apparaît comme une stratégie coût-efficace selon les seuils établis au sein de ces pays. L'efficacité de la vaccination par un vaccin quadrivalent est cependant très dépendante du coût supplémentaire du vaccin quadrivalent par rapport au trivalent et est extrêmement variable selon les années en fonction de l'épidémiologie de la grippe et du niveau de la circulation des virus de type B.

Ainsi, le Haut Conseil de la santé publique confirme que les vaccins quadrivalents inactivés pourront être utilisés selon leur AMM dans le cadre de la stratégie vaccinale française, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.

Les données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France n'apportent pas d'éléments nouveaux permettant, en l'absence de données d'efficacité clinique comparatives, de privilégier l'utilisation des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle. Bien que le poids de la grippe B soit moindre que celui de la grippe A, le remplacement du vaccin trivalent par le vaccin quadrivalent - justifié par l'évolution divergente des deux lignées de virus B - paraît le plus probable.

La priorité reste de disposer de vaccins pour la saison prochaine et les suivantes et d'améliorer la couverture vaccinale des populations ciblées par les recommandations.

Vaccin grippe « high dose »

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

Carlos A. DiazGranados, M.D., Andrew J. Dunning, Ph.D., Murray Kimmel, D.O.,
Daniel Kirby, B.Sc., John Treanor, M.D., Avi Collins, B.Sc.N.,
Richard Pollak, D.P.M., Janet Christoff, R.N., John Earl, M.D.,
Victoria Landolfi, M.Sc., M.B.A., Earl Martin, D.O., Sanjay Gurunathan, M.D.,
Richard Nathan, D.O., David P. Greenberg, M.D., Nadia G. Tornieporth, M.D.,
Michael D. Decker, M.D., M.P.H., and H. Keipp Talbot, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 371;7 NEJM.ORG AUGUST 14, 2014

- **Vaccin « High Dose »**

60 microgramme d'HA par souches (vs 15 pour le vaccin standard)

- essai randomisé en dble aveugle conduit dans 126 centres aux USA et Canada durant la saison 2011/2012 et 2012/2013 chez **31 898 personnes > 65 ans**

- **Principaux résultats**

- pas de différence en terme d'EI,

- meilleure immunogénicité,

- **efficacité relative du vaccin HD par rapport au vaccin standard sur les grippes confirmées virologiquement:**

24,2% (95%IC: 9.7;36.5)

Vaccin grippe recombinant

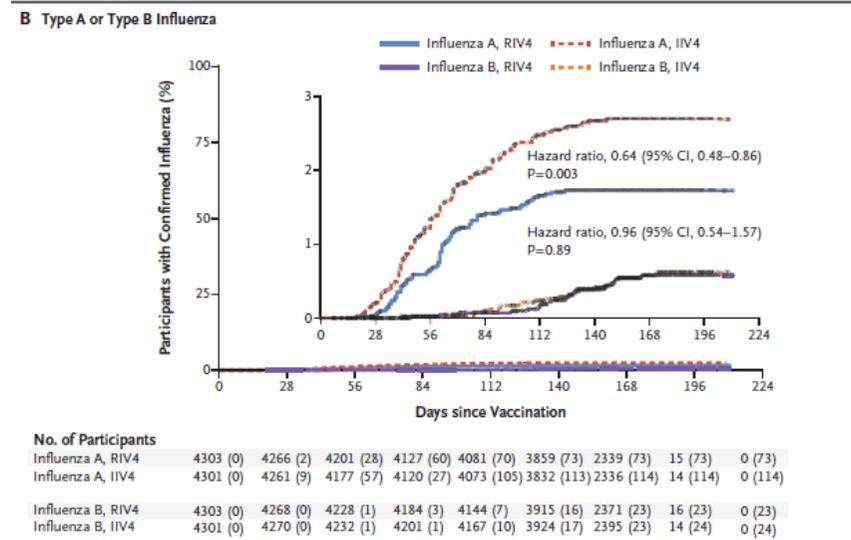
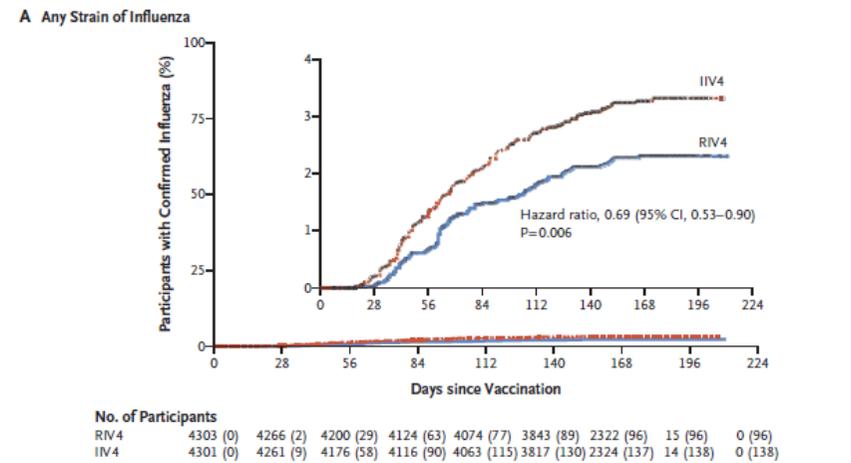
ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older

Lisa M. Dunkle, M.D., Ruvim Izikson, M.D., M.P.H., Peter Patriarca, M.D., Karen L. Goldenthal, M.D., Derek Muse, M.D., Janice Callahan, Ph.D., and Manon M.J. Cox, Ph.D., for the PSC12 Study Team*

N Engl J Med 2017;376:2427-36.
DOI: 10.1056/NEJMoa1608862

- Hemaglutinine (protéine recombinante) de 4 souches de virus grippal (45 microgramme/souche) vs vaccin quadrivalent inactivé classique
- Essai comparatif randomisé, 9003 participants > 50 ans
- Bonne tolérance
- efficacité relative du vaccin recombinant par rapport au vaccin standard sur les gripes confirmées virologiquement :
30% (95%IC: 10;47)



Vaccin grippe en « patch »

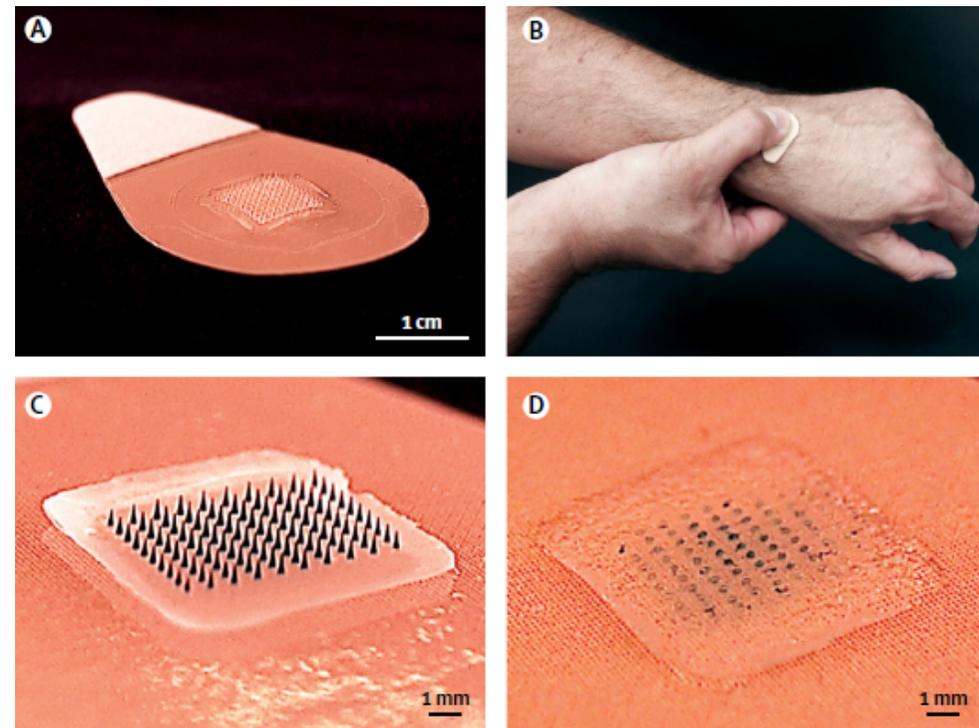
The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial



Nadine G Roupael, Michele Paine, Regina Mosley, Sebastien Henry, Devin V McAllister, Haripriya Kalluri, Winston Pevin, Paula M Frew, Tianwei Yu, Natalie J Thornburg, Sarah Kabbani, Lilin Lai, Elena V Vassilieva, Ioanna Skountzou, Richard W Compans, Mark J Mulligan*, Mark R Prausnitz*, for the TIV-MNP 2015 Study Group†

Lancet 2017; 390: 649–58

- Vaccin inactivé quadrivalent
- Patch composé de microaiguilles résorbable
- Stable à 40°C
- Immunogénicité comparable a la vaccination IM que le patch soit administré par une infirmiere ou par le participant lui-même
- Bonne tolérance locale
- Acceptabilité ++++



Vaccination contre la grippe saisonnière : recommandations françaises

Pour une protection individuelle

- Personnes ≥ 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

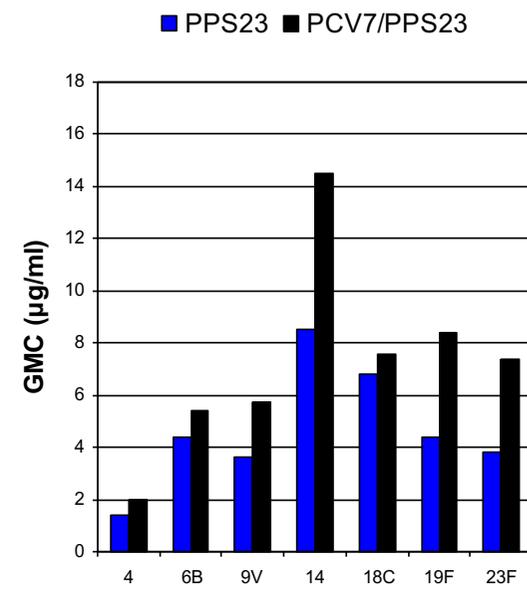
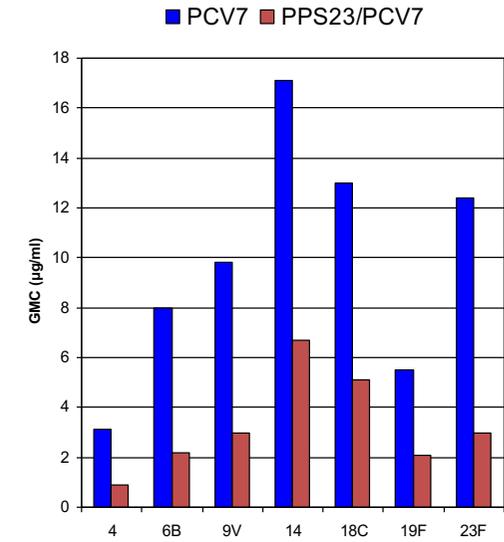
Pour une protection individuelle et collective

- 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

Conclusions

- En France, la prévention vaccinale des pneumonies de l'adulte repose sur:
 - la **vaccination annuelle contre la grippe saisonnière** par les vaccins inactivés trivalents des adultes à risque de formes graves de grippe
 - la vaccination contre les infections à pneumocoque par le **schéma combiné Pneumo conjugué 13 valent + Pneumo non conjugué 23 valent des enfants > 5 ans et des adultes à risque** d'infection à pneumocoque avec un **rappel par le Pneumo non conjugué 23 valent à 5 ans**
- Perspectives:
 - Nécessite de vaccins gripes plus efficaces, perspective d'un vaccin universel?
 - Importance des données de surveillance de l'impact de ces recommandations et préciser le cas échéant l'indication d'un rappel pour le vaccin pneumo
- Une meilleure information des médecins et des patients doit permettre d'améliorer la couverture vaccinale des patients à risque

- Une dose de vaccin non conjugué diminue significativement la réponse à une injection ultérieure de vaccin conjugué
- Une administration initiale de vaccin conjugué n'altère pas la réponse à une injection ultérieure de vaccin non conjugué



- **Réduction du pool de cellules B réactive**

- Pool de cellules B mémoire épuisé
- Atténuation de la réponse immunitaire
- Longue demi vie des polysaccharides qui mobilisent les nouvelles cellules B produites et neutralisent les Ac

- **Effet dose ?**

- Vaccin PPS beaucoup plus dosé en PS (25 ug versus 2 ug pour le PCV)
- Souris: hyporéponse à un challenge (vaccin ou bactérie) après une dose de 100µg de polysaccharide, non observé avec faibles doses de 0.5-1µg (Felton et al. 1942)

- **Hypo-réponse spécifique du sérotype : études contradictoires**

- Balmer et al. 2007 : le boost par PPV23 n' induit pas d'immunité aux sérotypes non PCV7
- Russell et al. Vaccine, 2010: augmentation de tous les sérotypes après rappel par PPV