

État des lieux de la vaccination pneumococcique en France et résultats de la phase III du VPC 20

Dr Benjamin Wyplosz
Centre de vaccinations internationales et de l'immunodéprimé
AP-HP-CHU Bicêtre
(Le Kremlin-Bicêtre)

Liens d'intérêt

- **Participation à des expertises** : Pfizer, SANOFI-Pasteur, MSD, GSK
- **Invitation à des congrès** : Pfizer, MSD
- **Participation à des études** : Pfizer promoteur de COVARISQ

Les plus fréquentes maladies à risque d'infection pneumococcique

5 comorbidités



Diabète

~ 3 millions personnes



Maladies respiratoires chroniques

~ 800 000 personnes



Insuffisance cardiaque chronique

~ 500 000 personnes



Hépatopathies chroniques

~ 300 000 personnes



Néphropathies chroniques (dialyse)

~ 100 000 personnes

4 immunodépressions



Maladies inflammatoires chroniques traitées

~ 700 000 personnes



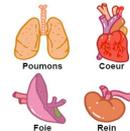
Néoplasies sous chimiothérapie

~ 400 000 personnes



Infection par le VIH

~ 170 000 personnes

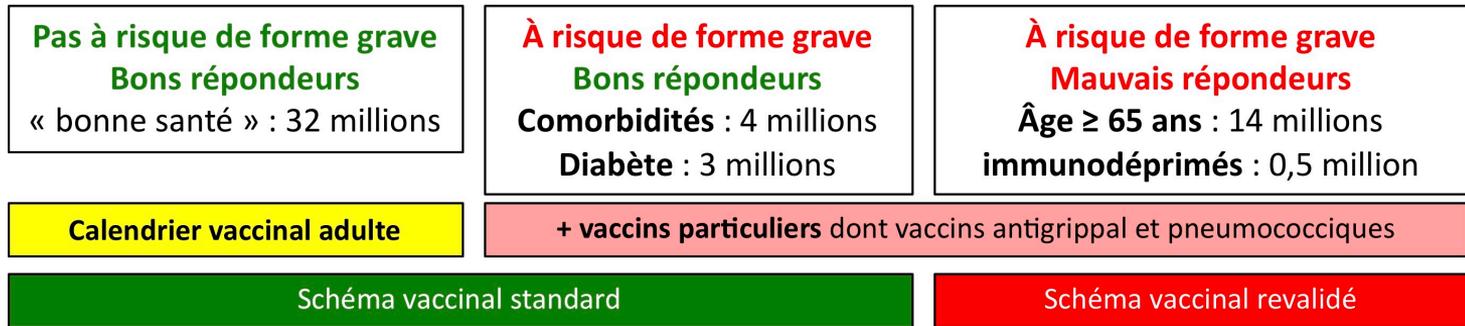


Transplantation d'organe

~ 70 000 personnes

Comment considérer la vaccination des adultes ?

- Environ 50 millions d'adultes, dont ≥ 4 millions avec comorbidités et/ou immunodépression, souvent combinées entre elles (≥ 2 chez 90 % des personnes vivant avec un diabète)
-  quand les comorbidités s'additionnent, les risques d'infection se multiplient
- Trois catégories selon risque d'infection grave et de réponse vaccinale



Quelles sont les couvertures vaccinales en France ?

Couverture vaccinale antigrippale en France

Des recommandations vaccinales spécifiques existent depuis de nombreuses années en France mais les couvertures vaccinales sont ≤ 50 % pour la grippe
(sauf les 2 années de COVID : 2020-21 et 2021-22)

Données de couverture vaccinale grippe par saison par groupe d'âge

Saison grippale	2018-2019	2019-2020	2020-2021	2021-2022
Âge < 65 ans à risque	29,7 %	31,0 %	38,7 %	34,3 %
Âge \geq 65 ans	51,0 %	52,0 %	59,9 %	56,8 %
Total	46,8 %	47,8 %	55,8 %	52,6 %

Covarisq : méthode (1)

COVARISQ : couverture vaccinale des adultes à risque d'infection

Objectif principal

- **Estimer la couverture vaccinale nationale annuelle contre les infections à pneumocoques** chez les adultes à risque (immunodéprimés ou atteints de comorbidités) de 2014 à 2018

Objectifs secondaires

- Comparer les **schémas vaccinaux observés** par rapport aux schémas **recommandés** des vaccins contre les infections à pneumocoques
- **Estimer la couverture vaccinale nationale, régionale et départementale** des vaccins contre les infections à pneumocoques

Covarisq : méthode (2)

Schéma de l'étude :

- Étude **rétrospective transversale répétée** à partir des bases de données du Système National des Données de Santé (SNDS) et plus particulièrement le Système National Information Inter-régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), **75 %-80 % de la population française**
- Identification des patients **entre le 1er Janvier 2014 et 31 décembre 2018**
- Recueil des vaccins remboursés à partir de 2009

Critère de sélection :

- Âge ≥ 18 ans
- Présentant **un état d'immunodépression et/ou porteurs de maladies prédisposant la survenue d'une infection à pneumocoque**

Comorbidités (4 millions de personnes)

Années	2014	2018	Variations 2014-18, N (%)
Adultes à risque, N	3 658 876	4 045 021	+386 145 (+10,55%)
Âge (ans), m (±ET)	65,46 (±14,89)	66,11 (±14,87)	
Comorbidités[†], N	3 299 963 (100%)	3 634 594 (100%)	+334 631 (+10,14%)
Âge (ans), m (±ET)	66,71 (±14,25)	67,35 (±14,26)	
Diabète, N*	2 350 347 (71,22%)	2 617 921 (72,03%)	+267 574 (+11,38%)
Âge (ans), m (±ET)	66,81 (±13,07)	67,34 (±13,14)	
Maladies respiratoires chroniques (COPD, emphysème), N	603 257 (18,28%)	616 003 (16,95%)	+12 746 (+2,11%)
Âge (ans), m (±ET)	68,63 (±14,39)	69,14 (±14,05)	
Insuffisance cardiaque chronique, N	356 795 (10,81%)	424 223 (11,67%)	+67 428 (+18,90%)
Âge (ans), m (±ET)	76,79 (±13,06)	77,33 (±13,13)	
Hépatopathie chronique, N	263 506 (7,99%)	285 214 (7,85%)	+21 708 (+8,24%)
Âge (ans), m (±ET)	57,53 (±14,18)	58,93 (±14,63)	
Asthme sous traitement continu, N	53 869 (1,63%)	59 731 (1,64%)	+5 862 (+10,88%)
Âge (ans), m (±ET)	63,43 (±15,48)	63,73 (±15,66)	
Insuffisance rénale chronique terminale, N	50 578 (1,53%)	58 155 (1,60%)	+7 577 (+14,98%)
Âge (ans), m (±ET)	60,97 (±15,56)	62,39 (±15,32)	
Cardiopathie cyanogène, N	24 698 (0,75%)	28 467 (0,78%)	+3 769 (+15,26%)
Âge (ans), m (±ET)	51,83 (±19,15)	53,49 (±18,75)	
Implant cochléaire, N	3 683 (0,11%)	5 482 (0,15%)	+1 799 (+48,85%)
Âge (ans), m (±ET)	55,93 (±20,44)	57,83 (±20,92)	
Brèche ostéoméningée, N	NA	4 226 (0,12%)	NA
Âge (ans), m (±ET)		61,00 (±16,00)	

ET: écart-type; NA: non applicable

Top 5

(> 50 000)

- Diabète
- Poumons
- Cœur
- Foie
- Reins

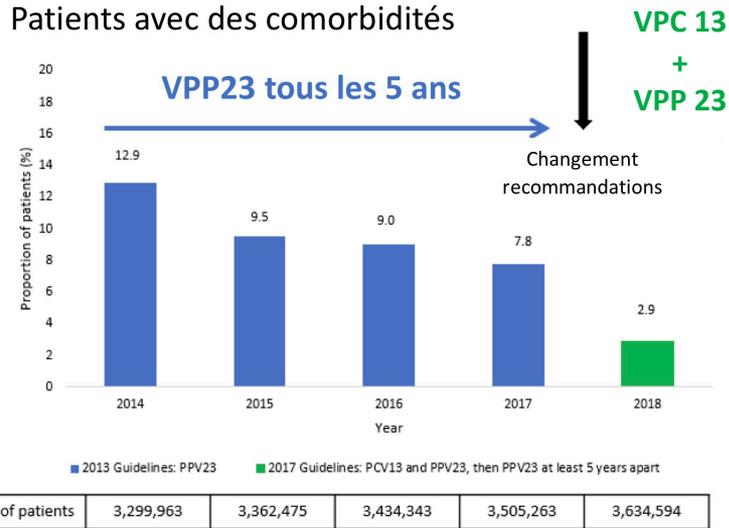
Immunodéprimés (570 000 personnes)

Années	2014	2018	Variations 2014-2018, n (%)
Immunodéprimés, N (%) Âge (ans), m (±ET)	490 556 (100%) 55,79 (±15,53)	570 035 (100%) 57,20 (±15,47)	+79 479 (+16,20%)
Maladies auto-immunes traitées, N (%) Âge (ans), m (±ET)	147 832 (30,14%) 54,98 (±15,56)	191 527 (33,60%) 56,28 (±15,59)	+43 695 (+29,56%)
Cancer et hémopathies malignes, N (%) Âge (ans), m (±ET)	143 371 (29,23%) 63,27 (±13,88)	152 255 (26,71%) 64,35 (±13,74)	+8 884 (+6,20%)
VIH, N (%) Âge (ans), m (±ET)	95 196 (19,41%) 48,49 (±11,07)	100 604 (17,65%) 51,16 (±11,48)	+5 408 (+5,68%)
Transplantés, N (%) Âge (ans), m (±ET)	46 068 (9,39%) 55,17 (±14,04)	53 971 (9,47%) 56,83 (±14,24)	+7 903 (+17,16%)
Déficits immunitaires innés, N (%) Âge (ans), m (±ET)	27 697 (5,65%) 54,90 (±15,75)	34 999 (6,14%) 56,13 (±15,82)	+7 302 (+26,36%)
Asplénie or hyposplénie, N (%) Âge (ans), m (±ET)	29 511 (6,02%) 50,32 (±19,52)	33 429 (5,86%) 51,18 (±19,68)	+3 918 (+13,28%)
Syndrome néphrotique, N (%) Âge (ans), m (±ET)	15 059 (3,07%) 52,57 (±18,50)	18 648 (3,27%) 53,67 (±18,74)	+3 589 (+23,83%)
Greffes de cellules souches, N (%) Âge (ans), m (±ET)	9 771 (1,99%) 53,64 (±13,82)	11 381 (2,00%) 55,37 (±13,77)	+1 610 (+16,48%)

ET: écart-type

- Top 4
(> 50 000)
- MAI
 - Cancers
 - VIH
 - Transplantés

Comorbidités : couvertures vaccinales en 2018



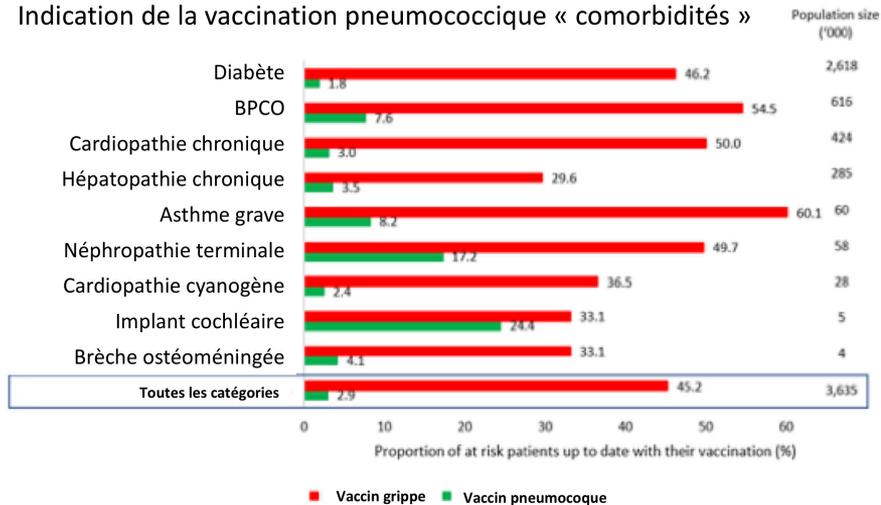
Comorbidités : 4 millions de personnes

Principalement :

- Diabète
 - BPCO
 - Cardiopathie chronique
 - Hépatopathie chronique
 - Insuffisance rénale chronique
- **Couverture pneumococcique en diminution**
 - **Estimée à 2,9 %** (recommandations VPC13 + VPP 23 en 2017)

Comorbidités : couvertures grippales et pneumococciques

Indication de la vaccination pneumococcique « comorbidités »



Couvertures pneumococciques : 2,9 %

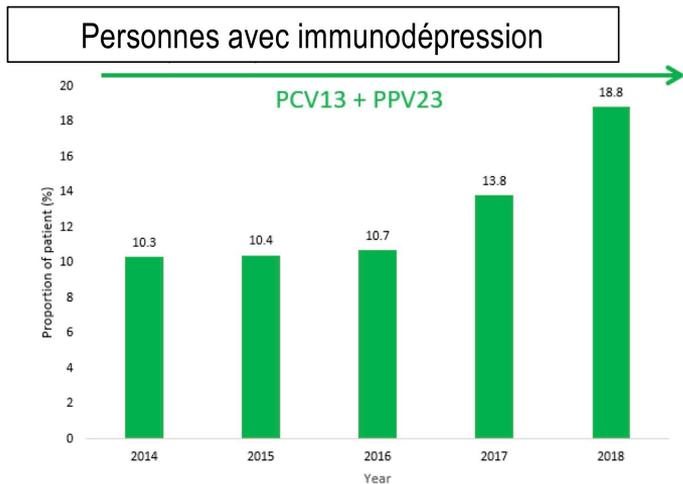
- Diabète : 1,8 %
- BPCO : 7,6 %
- Cardiopathie chronique : 3,0 %
- Hépatopathie chronique : 3,5 %
- Insuffisance rénale terminale : 17,2 %

Couvertures vaccinales grippales : 45 %

Comorbidités : insuffisamment vaccinés

Meilleures couvertures : perception du risque (pneumologie) et protocoles (dialyse, implants cochléaires) ?

Immunodéprimés : couvertures vaccinales



■ 2017 Guidelines: PCV13 and PPV23, then PPV23 at least 5 years apart

No. of patients	490,556	513,137	536,645	562,134	570,035
-----------------	---------	---------	---------	---------	---------

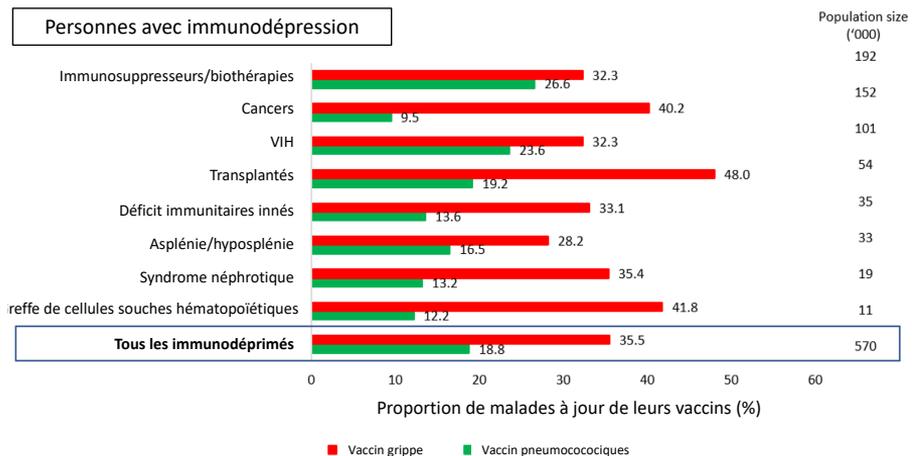
Immunodéprimés : > 500 000 personnes en France

Principalement :

- Maladies inflammatoires chroniques traitées
- Cancers et hémopathies
- VIH
- Transplantés

- Couverture pneumococcique en augmentation
- Schéma VPC13 + VPP 23 date de 2012 mais...
- Estimée à 18,8 %

Immunodéprimés : couvertures grippales et pneumococciques



Couvertures pneumococciques : 18,8 %

- Maladies inflammatoires : 32,3 %
- Cancers et hémopathies : 9,5 %
- VIH : 23,6 %
- Transplantés : 19,2 %

Couvertures grippales : 35,5 %

Immunodéprimés : insuffisamment vaccinés

Meilleures couvertures : infectiologie (perception risque) et protocole du CRI (inflammation chronique) ?

Offre de soins – offre de vaccination

Visites chez les professionnels de santé

- 92,6% ont consulté leur médecin traitant
- 12,1% ont consulté un spécialiste de leur maladie en ville
- 36,3% ont consulté un spécialiste à l'hôpital.

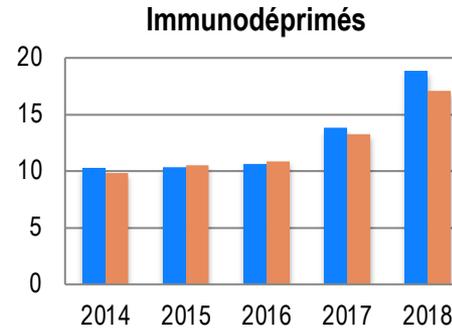
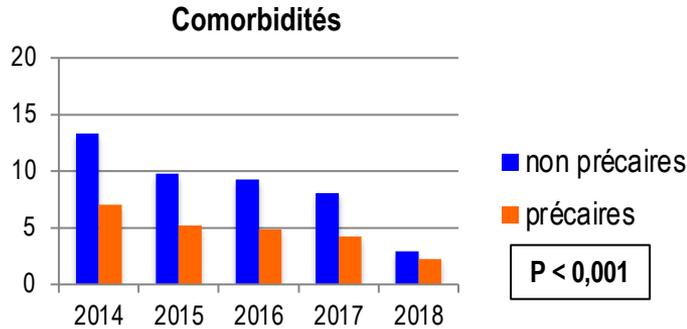
Offre de vaccination pendant le suivi (2009–2018)

- Médecins traitants : médiane de 9 vaccins pneumococciques (Q1–Q3 : 3–18)
- Spécialistes : médiane de 1 vaccin pneumococcique (Q1–Q3 : 1–4)

Et quand est-il des personnes particulièrement comorbides : les précaires

Covarisq - Populations précaires (CMUc) période 2014-2018

Couvertures pneumococciques



Caractéristiques

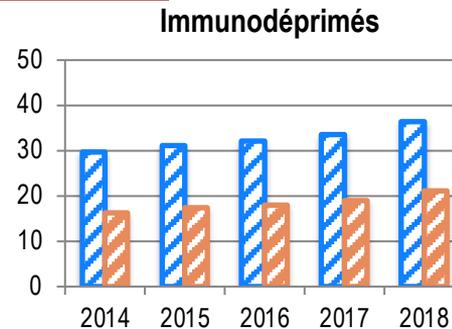
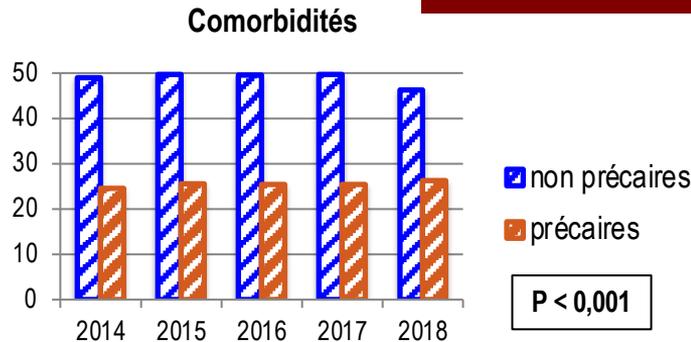
Âge : $53,9 \pm 12,8$ ans contre $66,8 \pm 14,7$ ans ($p < 0,0001$)

Femmes : 56,4 % contre 48,4 % ($p < 0,0001$)

■ non précaires
■ précaires

P < 0,001 (en 2014, 2017, 2018)

Couvertures antigrippales



Accès aux soins

Généraliste : 95,2 % contre 92,5 % ($p < 0,0001$)

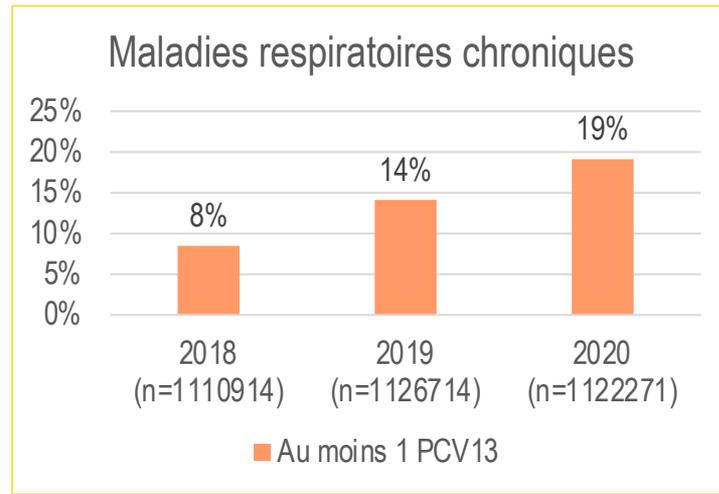
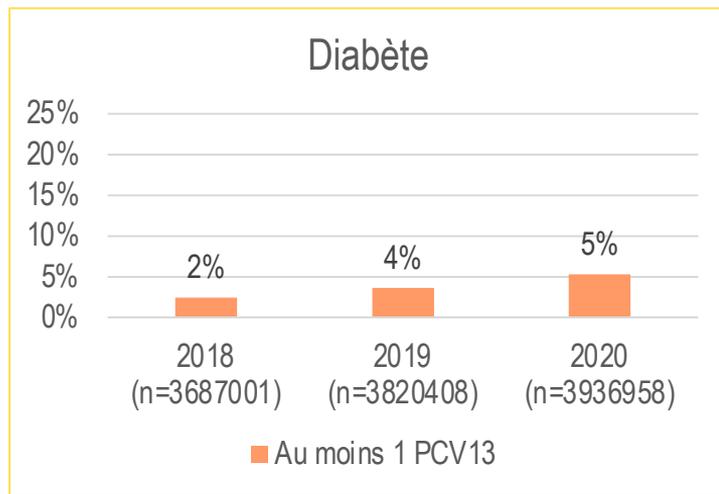
Spécialistes : 46 % contre 49,3 % ($p < 0,0001$)

■ non précaires
■ précaires

P < 0,001

Données préliminaires : couvertures pneumococciques 2020

Estimation des taux de vaccination anti-pneumocoque sur les données de remboursement issus du SNDS (fusion des régimes de remboursement)



⚠ au moins un VPC 13 n'est pas le schéma recommandé
Recommandations SFD (*Med Mal Metab* 2020) et SPLF (*Rev Mal Respir* 2020)

Covarisq : conclusions

- **Couvertures insuffisantes en France malgré recommandations**
- **Pas de recommandations pneumococciques selon âge**
- **Offre vaccinale insuffisante, mais meilleure probablement quand protocoles ou perception du risque d'infection par le médecin**
- **De quel côté est l'hésitation vaccinale : malades ou médecins ?**
- **Comment améliorer les pratiques ?**

Quelques pistes pour améliorer la couverture vaccinale

- **Médecins**
 - **Connaissances** : études de médecine, FMC, e-learning, etc.
 - **Communication médecin-malade** (entretien motivationnel)
 - **Protocoles** : check-list, ordonnances préremplies, logiciels adaptés
 - **ROSP** : rémunération sur objectifs de santé publique
 - **Procrastinations** : temps « je le ferai la prochaine fois » et médicale « c'est à un(e) collègue de le faire »
- **Malades et associations**
 - Information ciblée
 - Les malades pourraient demander des vaccins.
- **Sociétés savantes**
 - Recommandations, ateliers, etc.
- **Soignants (pharmaciens, IDE, etc.)**
 - Repérer les personnes non vaccinées **et** les vacciner
- **Pouvoirs publics**
 - Éducation vaccinale à l'école
 - Carnet de vaccination électronique
 - Adapter les schémas aux risques (âge)
 - Envoi d'ordonnance de vaccination
 - Rembourser les vaccins à 100 %
 - Rembourser les établissements de santé
- **Industriels**
 - **Développer de nouveaux vaccins**

Vaccins antipneumococciques actuels et futurs (non exhaustif)

Sérotypes	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	8	10A	11A	12F	15B	22F	33F	2	9N	17F	20	
<i>Vaccin polysaccharidique</i>																									
PPSV23 (Merck)	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Vaccins conjugués</i>																									
PCV13 (Pfizer)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●												
PCV15 (Merck)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●						●	●					
PCV20 (Pfizer)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●					

PCV13=13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV15=15-valent pneumococcal conjugate vaccine PCV20=20-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPSV23=23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

- Les 7 sérotypes additionnels de PCV20 ont été choisis pour leur contribution aux infections invasives.¹⁻⁵
- 6 de ces 7 sérotypes (8, 10A, 11A, 15BC, 22F et 33F)⁶⁻⁹ sont associés à un fort taux de mortalité.
- 4 de ces sérotypes (11A, 15B/C, 22F et 33F) ont une sensibilité diminuée aux antibiotiques^{5,10-11} et/ou sont associées à des méningites (10A, 15B/C, 22F et 33F).¹²⁻¹³

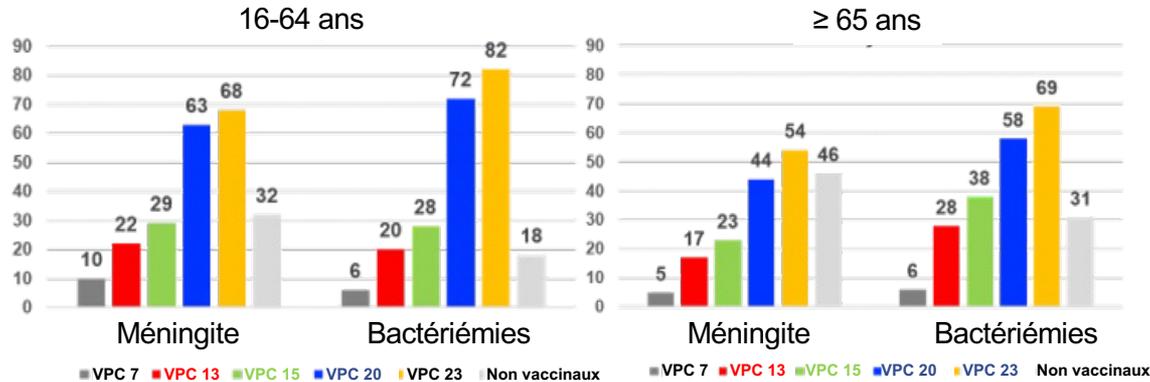
1. Baisells E, et al 2017 ; 2. Hausdorff W, et al 2016 ; 3. Cohen R, et al 2017 ; 4. Moore M, et al 2015 ; 5. Metcalf B, et al. 2016 ; 6. Oligbu G, et al. 2017; 7. van Hoek, et al. 2012 ; 8. Stanek R, et al. 2016 ; 9. Harboe ZB, et al. 2009 ; 10. Tomczyk S, et al. 2016 ; 11. Mendes RE, et al. 2015 ; 12. Olarte L, et al. 2015; 13. Thigpen MC, et al. 2011

VPC20 (Apexxnar®), vaccin polysaccharidique conjugué 20-valent, a obtenu l'AMM européenne le 14 Février 2022, et est en attente de recommandations en France

VPC15 (Vaxneuvance®), vaccin polysaccharidique conjugué 15-valent a obtenu l'AMM européenne le 15 Décembre 2021, et est en attente de recommandations en France

Les sérotypes impliqués dans les infections en France

Couverture sérotypique des infections invasives à pneumocoques (IIP), France CNRP 2019

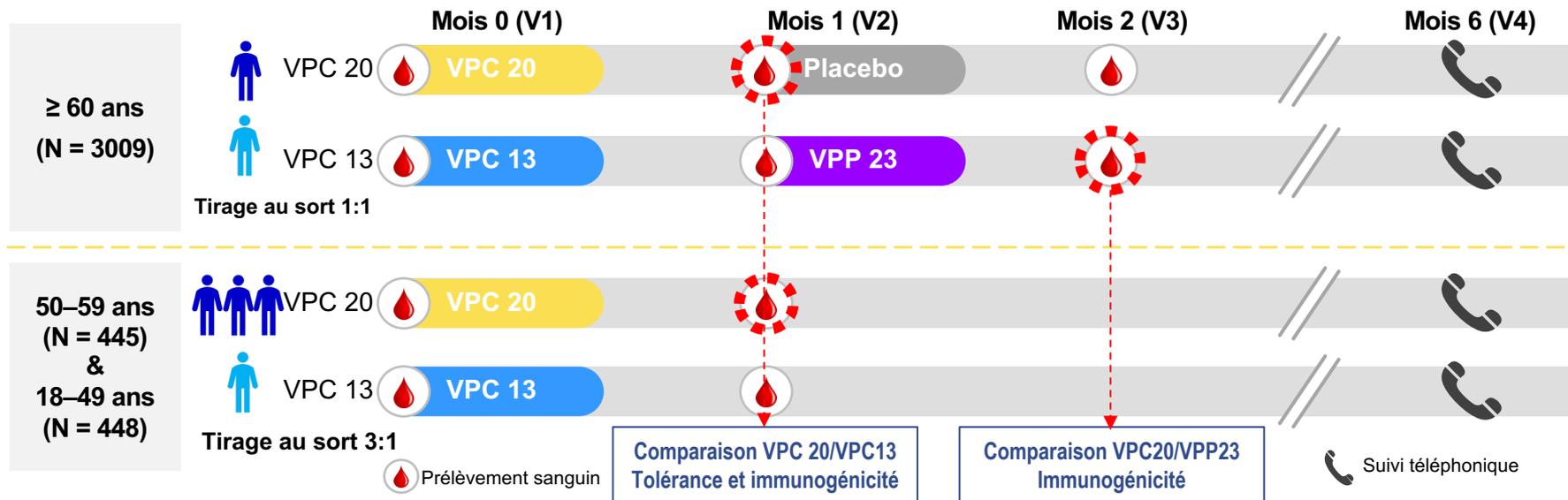


- La majorité des IIP sont dues à des sérotypes vaccinaux
- Seulement 5 à 11% d'écart de couverture sérotypique entre VPC 20 et PPV 23
- **VPC 20** couvre des **sérotypes non couverts par le VPC 13**
(dont 8, 11, 12F et 22F souvent impliqués dans des cas de **bactériémies et pneumonies**)

VPC20 (Apexxnar®), vaccin polysaccharidique conjugué 20-valent, a obtenu l'AMM européenne le 14 Février 2022, et est en attente de recommandations en France
VPC15 (Vaxneuvance®), vaccin polysaccharidique conjugué 15-valent a obtenu l'AMM européenne le 15 Décembre 2021, et est en attente de recommandations en France

Étude phase 3 du PCV 20 chez adulte (Essink et al CID 2021)

Étude comparative randomisée non infériorité de réponse sérologique entre VPC 20 et VPC 13 +/- VPP 23



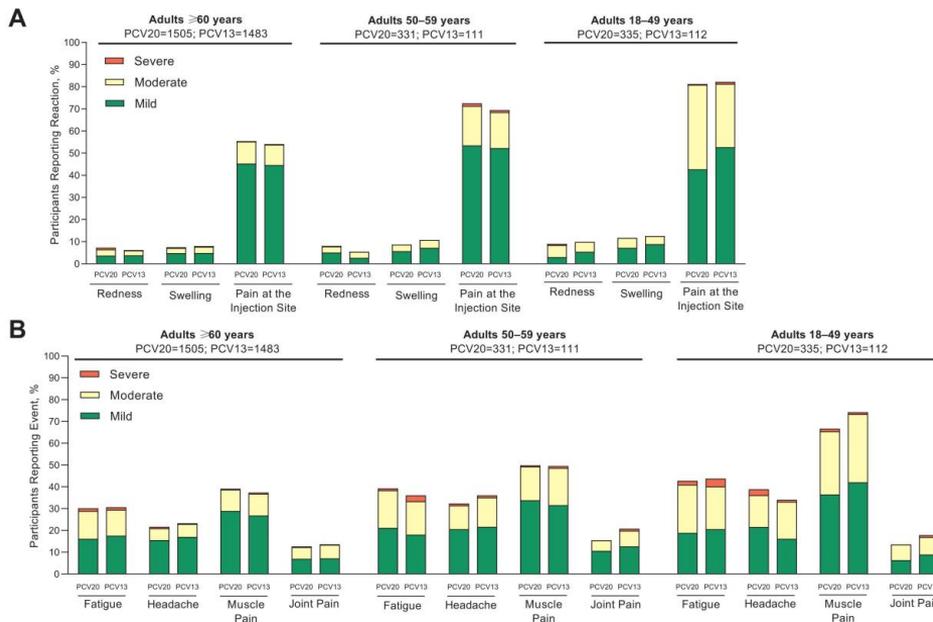
Critère tolérance : comparaison effets indésirables VPC 20 et VPC 13 dans les 10 jours post-vaccination

Critère immunogénéicité : moyennes géométriques des anticorps opsonophagocytants à M1 (VPC 20 vs VPC 13) et M2 (VPC 20 vs VPP 23)

Essink B, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults 18 Years and Older. *Clin Infect Dis.* 2021.

Tolérance similaire entre VPC 20 et VPC 13

Effets indésirables locaux
Surtout douleur au point d'injection



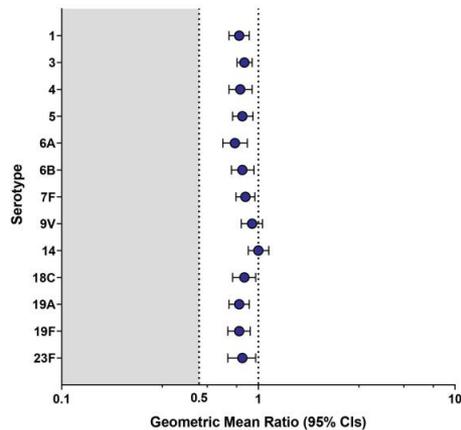
Effets indésirables généraux
Surtout douleurs musculaires

- Effets indésirables minimes à modérés comparables entre VPC 20 et VPC 13
- Quelle que soit la tranche d'âge (18-49, 50-59, et ≥ 60 ans) avec diminution chez plus âgés

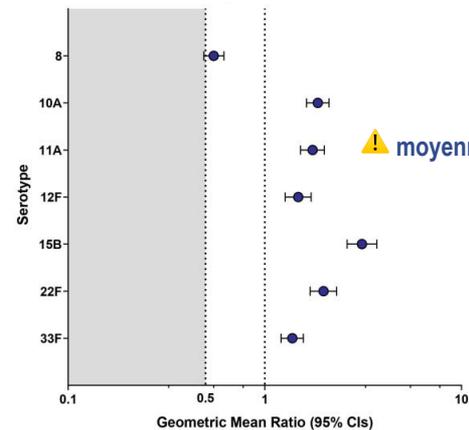
Réponse vaccinale VPC 20 vs VPC 13 + VPP 23

Moyennes géométriques des titres OPA chez participants ≥ 60 ans
Non infériorité : borne inférieure du ratio des GMT $> 0,5$

13 sérotypes communs VPC 20 et VPC 13



7 sérotypes supplémentaires VPC 20 et VPP 13



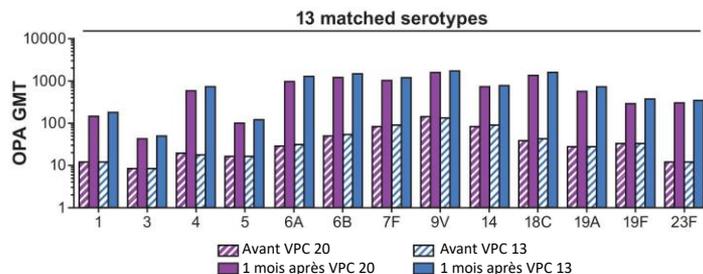
! moyennes géométriques non corrélées à efficacité

À M1 post-vaccination, moyennes géométriques des titres OPA avec **VPC 20 non inférieures à VPC 13**
À M2 post-vaccination, moyennes géométriques des titres OPA avec **VPC 20 non inférieures à VPC 13 + VPP23**
pour **19/20 sérotypes** (le sérotype 8, ratio GMT = 0,55 [IC 95%, 0,49-0,62]).

Réponses sérologiques

Titres géométriques moyens (GMT) et augmentations moyennes géométriques (GMFR) des anticorps opsonophagocytants (OPA) contre les pneumocoques chez les participants âgés de ≥ 60 ans pour les 13 sérotypes appariés (A) et les 7 sérotypes supplémentaires (B) avant et 1 mois après la vaccination.

À M1 de la vaccination (VPC 20 vs VPC 13)

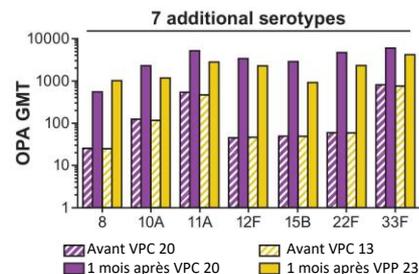


Augmentations géométriques moyennes (GMFR) à 1 mois après la vaccination

Serotype		1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F
PCV20	GMFR	12.6	4.8	31.2	6.1	34.3	23.8	12.2	11.0	9.3	33.8	21.0	8.6	24.9
PCV13	GMFR	15.4	5.8	39.3	7.2	42.6	26.5	13.5	12.5	8.3	37.7	25.9	10.8	30.7

Titres anticorps VPC 20 un peu inférieurs à VPC 13

À M2 de la vaccination (VPC 20 vs VPC 13+VPP23)



GMFR à 1 mois après la vaccination

Serotype		8	10A	11A	12F	15B	22F	33F
PCV20	GMFR	22.1	18.5	9.3	72.4	55.4	78.5	7.5
PPSV23	GMFR	40.4	10.1	6.0	47.3	18.2	37.9	5.7

Titres anticorps VPC 20 un peu supérieurs VPC13 + VPP 23 (sauf sérotype 8)

Augmentations robustes des anticorps avec les 2 schémas
Augmentations géométriques moyennes x 4 similaires avec les 2 schémas

Propositions vaccinales selon le risque, CDC (États-Unis)

	Politique actuelle	Propositions
Aucune maladie	Pas recommandation	Pas recommandation
Comorbidités	VPP 23	VPC 20 ou VPC 15 + VPP 23
Implant cochléaire, fuite LCR	VPC 13 + VPP 23	
Immunodépression		

VPC 13 : vaccin pneumococcique conjugué 13 valences ; **VPC 15** : vaccin pneumococcique conjugué 15 valences
VPC 20 : vaccin pneumococcique conjugué 20 valences ; **VPP 23** : vaccin pneumococcique polysidique 23 valences

**Quelle politique sera décidée en France ?
Remplacement schéma 13 + 23 par 20 valences seul ?**

VPC20 (Apexxnar®), vaccin polysaccharidique conjugué 20-valent, a obtenu l'AMM européenne le 14 Février 2022, et est en attente de recommandations en France
VPC15 (Vaxneuvance®), vaccin polysaccharidique conjugué 15-valent a obtenu l'AMM européenne le 15 Décembre 2021, et est en attente de recommandations en France

Conclusions

- Couvertures vaccinales insuffisantes en France chez personnes à risque
- Nombreux freins à la vaccination mais des pistes à suivre
- « Celui qui y pense doit vacciner ! »
- Mise sur le marché d'un vaccin VPC 20 (en 2023 ?) qui pourrait simplifier la vaccination pneumococcique
- Ne pas oublier la grippe et la COVID (même population adulte à risque)

Merci pour votre attention