

Vaccination anti-pneumococcique

Mise au point

DUACAI Avril 2011

Karine Faure
Maladies Infectieuses
CHRU Faculté de Médecine Lille

Infections des voies respiratoires *S. pneumoniae*

Le pathogène

- Tuberculose, Coqueluche, Grippe
- Pneumocoque:
 - Commensal des VRS
 - Et pourtant ...
 - Attributs permettant de coloniser et d'envahir l'épithélium respiratoire
 - Infections VR modérées à sévères, Méningites
 - Capsule polysaccharidique hétérogène et ... nombreux autres facteurs protéiques

L'hôte

- Déficit génétique: mucoviscidose
- Iatrogène: immunosuppression
- Exogène: climatique (froid), atmosphérique (polluants)
- Immunosuppression induite par les virus respiratoires (grippe)
- Age, comorbidités, ...?

Histoire naturelle de la maladie

- Toutes les infections à pneumocoque commence par une colonisation des voies aériennes supérieures
- Le portage dure des semaines, des mois avant élimination
- La colonisation est plus importante dans l'enfance (+++ 1^{ère} année)
- Efficacité de la colonisation sur l'immunisation: mal connue
- Taux de portage variable parmi les nombreux sérotypes:
 - variation géographique et dans le temps des sérotypes non expliquées
- Aucune corrélation retrouvée entre les formes de maladies et la transmission des souches

Lutte contre les infections à pneumocoque

Antibiotiques

- Ⓜ Bêta-lactamines
- Ⓜ Macrolides
- Ⓜ Fluoroquinolones

Vaccins

- Ⓜ Polysaccharidique 23 valent
- Ⓜ Conjugué 7- puis 13-valent

La capsule

- Initialement: outil épidémiologique
- Secondairement: rôle dans la pathogénicité
 - 1920, Griffith F: variant non capsulé d'un sérotype 2 avirulent
 - Sérum de patients infectés = protection contre souches de même sérotype (« capsule spécifique immunization »)
- **Actuellement: base de notre épidémiologie, de nos connaissances physiopathologiques et de la prévention**
- Etudes plus récentes: accès au génotype
 - Pouvoir invasif: capsule dépendant, génotype indépendant
 - Corrélation inverse entre durée du portage et pouvoir invasif
- Corrélation au statut de l'hôte (2006, Sjöstrom K):
 - Sérotype « invasif », durée de portage court, infection de personnes avec peu ou pas de comorbidité, meilleur pronostic

Manque de preuves

- Rôle de la réponse immunitaire innée: peu étudiée en détails
- Rôle de la réponse immunitaire adaptative: qualité et ampleur de la réponse influence les manifestations de la maladie (modèles animaux)
- Rôle des autres facteurs de virulence dans le pouvoir invasif et les manifestations de la maladie:
 - Manque de puissance dans les études épidémiologiques
 - Etudes récentes sur modèles animaux
- Nouveau concept de souches « hyper-virulentes » ou « hyper-invasives »: capsule + autres gènes (indépendamment?)

Quel intérêt?

- Pneumocoque: naturellement transformable = compétence
- Impact de la pression vaccinale
- Illusion?
 - Switch de capsule par recombinaison de souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline
 - Emergence d'une souche 19A nouveau variant: capital génétique de sérotype 4 et capsule 19A

Surveillance en France

- Introduction du vaccin conjugué (PCV7) en Mars 2002
- Augmentation progressive de la couverture vaccinale: 27% en 2004, 56% en 2007
- Parallèlement, décroissance de l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants < 2 ans: 29,8‰ en 2001-2002 versus 20,9‰ en 2007
- Associé à une modification de la distribution des sérotypes:
 - 2001-2002: 69% des sérotypes responsables des IIP inclus dans PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F)
 - 2007: 20%
- Emergence de sérotypes non vaccinaux: 19A (85% PSDP), 7F, 1

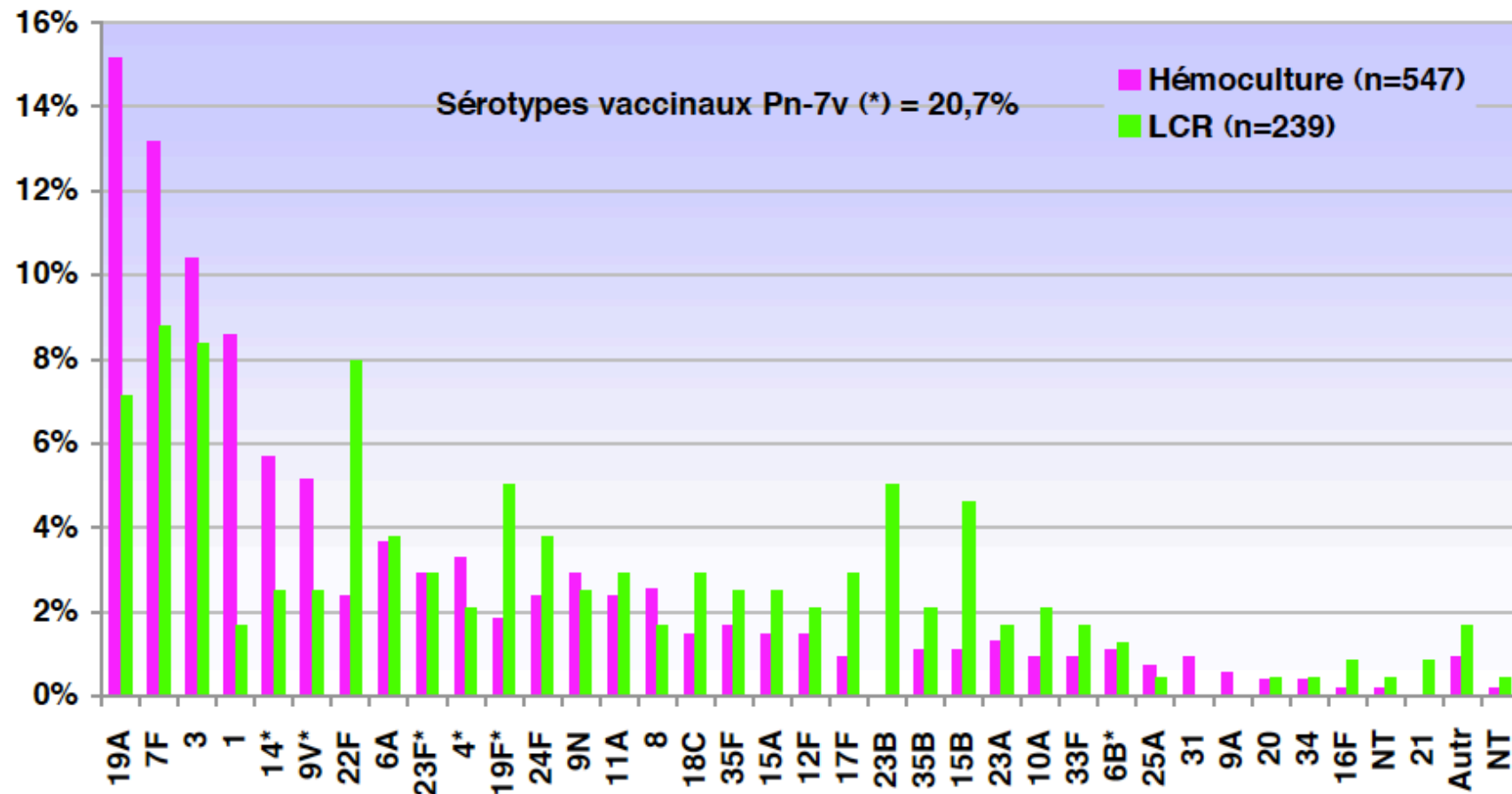


Figure 11 - Distribution des sérotypes des 786 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans).

Figure 13 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les bactériémies entre 2001 et 2008 en fonction du groupe d'âge.

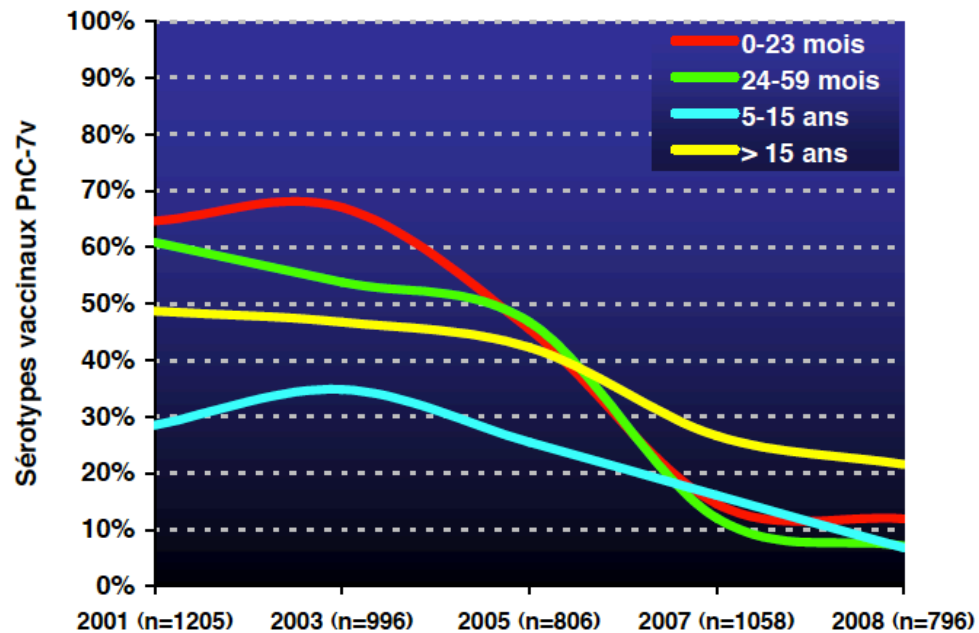
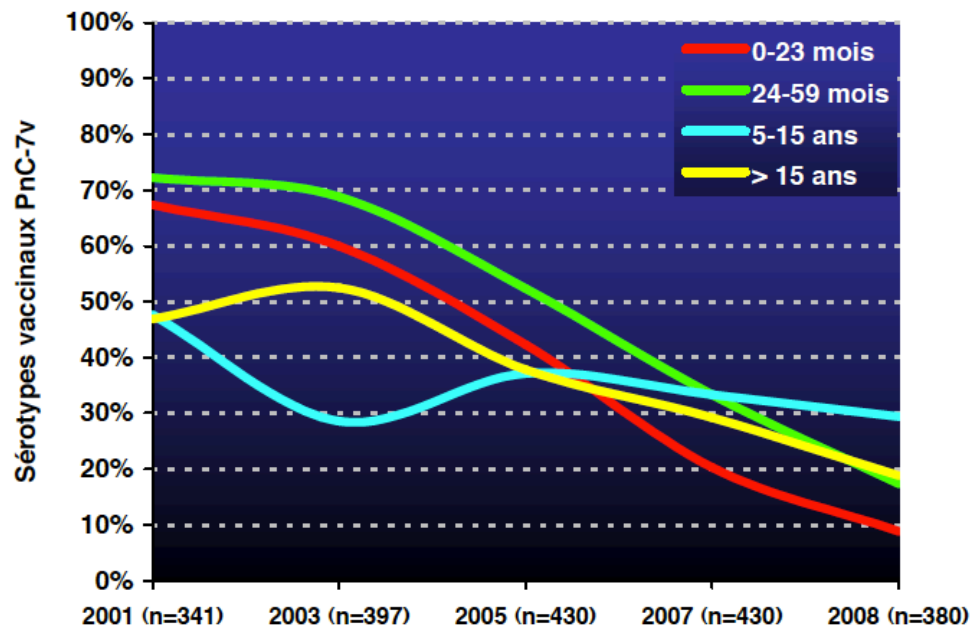


Figure 14 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les méningites entre 2001 et 2008 en fonction du groupe d'âge.



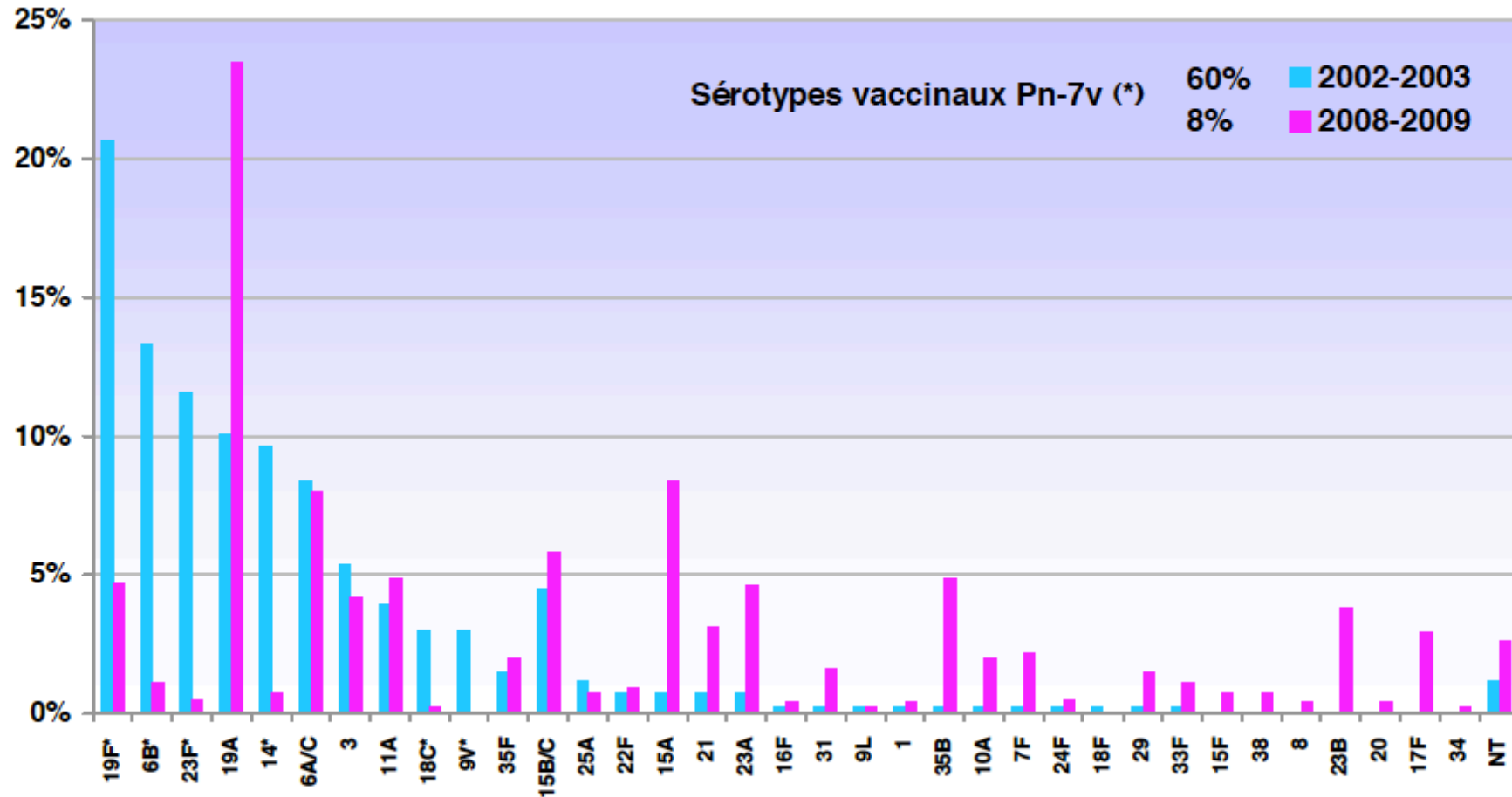
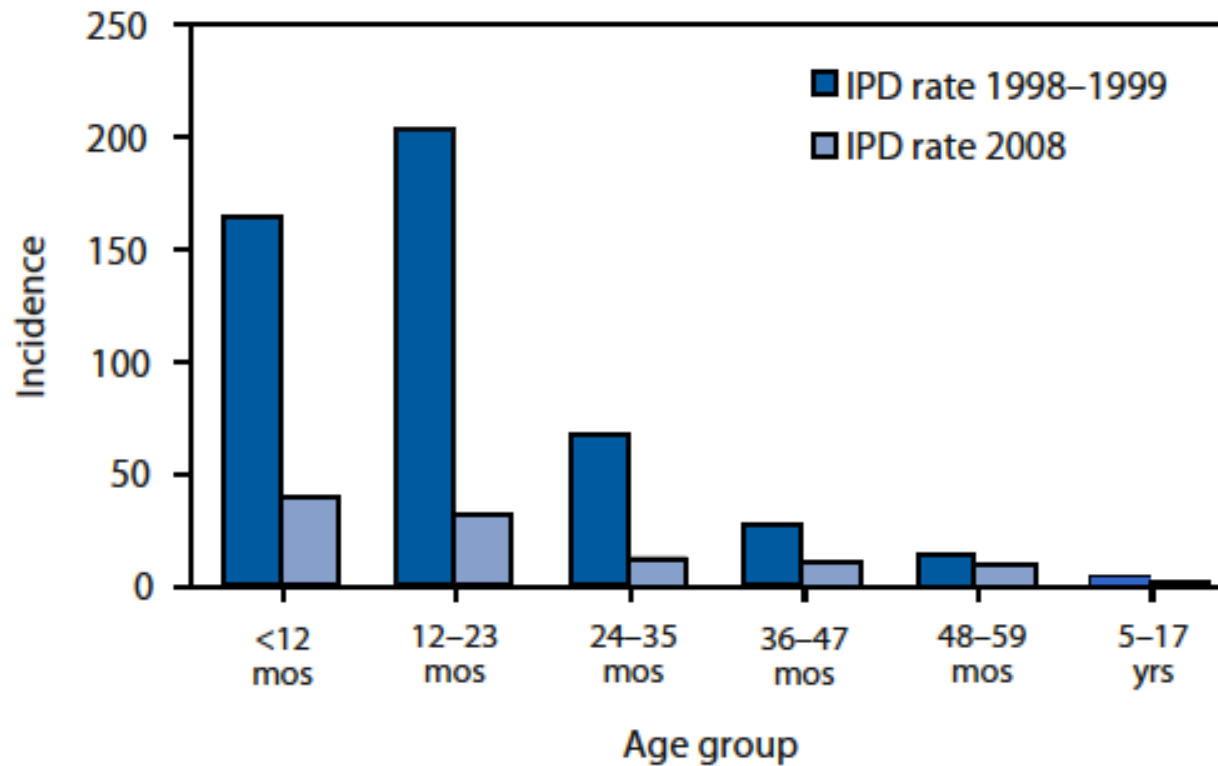


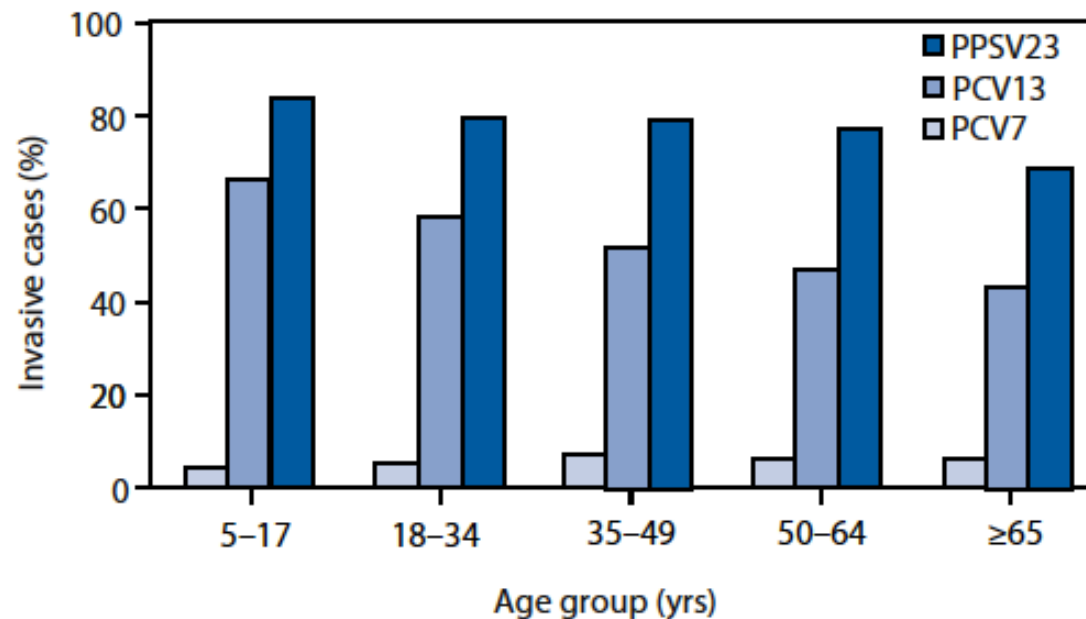
Figure 15 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410) et en 2008-2009 (n=549) quelque soit leur statut vaccinal.

FIGURE 1. Incidence* of invasive pneumococcal disease (IPD) among children aged <18 years, by age group — United States, Active Bacterial Core surveillance areas, 1998–1999 and 2008



*Per 100,000 population.

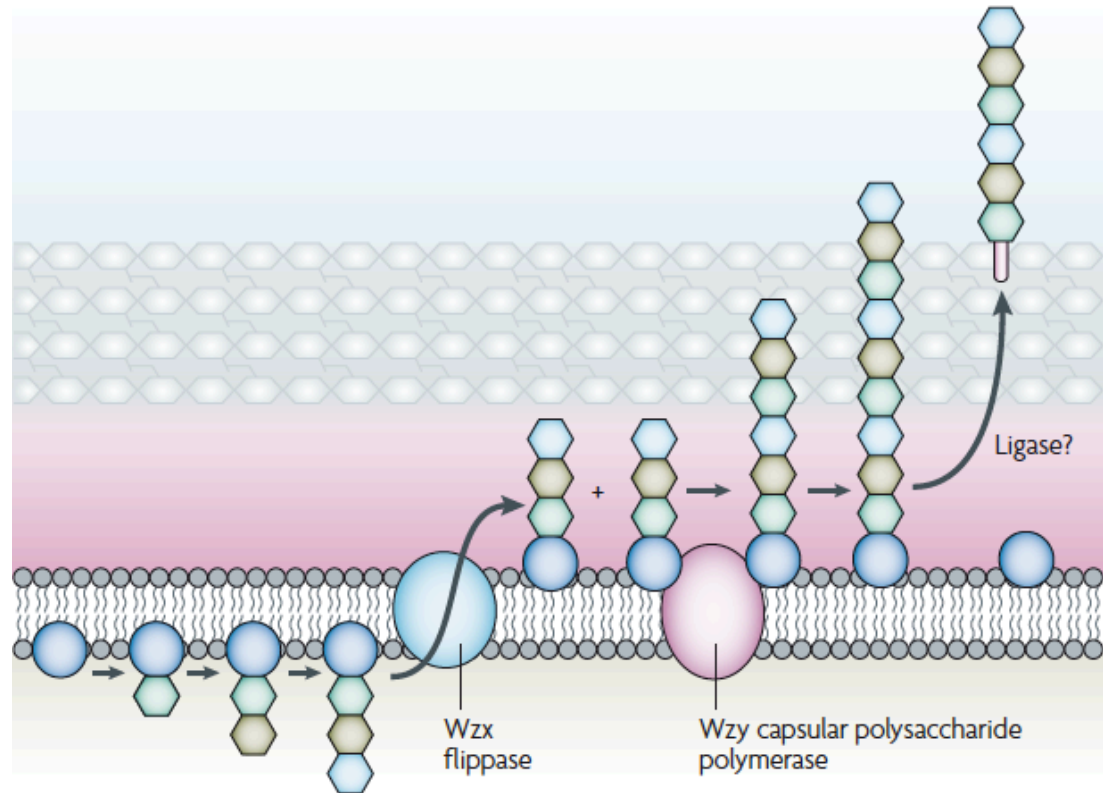
FIGURE 3. Proportion of cases of invasive pneumococcal disease caused by serotypes in different vaccine formulations, by age group — United States, Active Bacterial Core surveillance areas, 2008



Abbreviations: PCV7 = 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine, PCV13 = 13-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine, and PPSV23 = 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

La capsule

■ Polysaccharides



■ Répertoire : 93 types capsulaires différents

■ composition en sucres, liaisons, substituents) → sérotypes

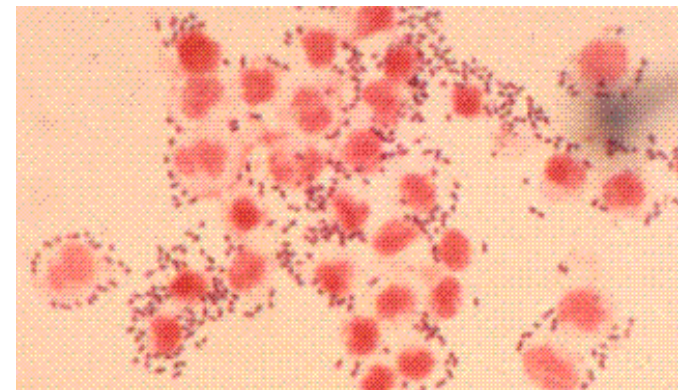
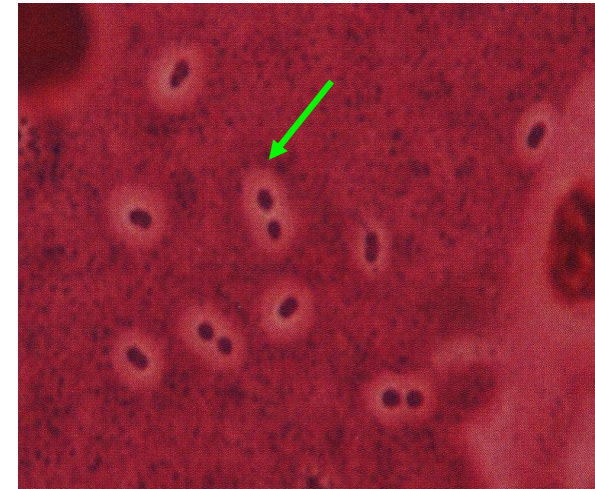
■ >80% des souches isolées d'infections représentent <10 sérotypes

La capsule: antigène de choix

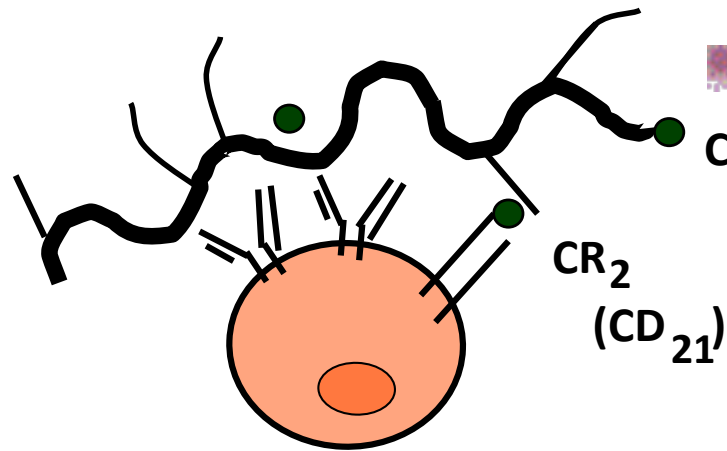
- Capsule (polysaccharides)
 - ⊙ Gène ++ phagocytose
 - ⊙ Rôle dans l'adhésion (Nelson)

- Ac dirigés contre les polysaccharides capsulaires sont protecteurs

Antigène de choix pour le développement de vaccins



Caractéristiques du vaccin polysaccharidique (Pneumovax®)



Cellule B spécifique
du polysaccharide

■ Immunogénicité limitée

Ⓢ Ag thymo-indépendant → prolifération des cellules B spécifiques et différenciation en cellules productrices d'anticorps sans le concours des cellules T- auxiliaires

Ⓢ Réponse AC insuffisante avant l'âge de 2 ans

Ⓢ Pas de mise en place de la mémoire immunitaire → **revaccination** nécessaire

Caractéristiques du vaccin polysaccharidique (Pneumovax®)

- 23 valent :
1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F,
14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22, 23F et 33F
- large couverture sérotypique théorique

Efficacité du Pneumovax[®] : ???

Plusieurs meta-analyses

- ② Prévention des pneumonies : non
 - ? Pb : pas de test spécifique pour définir une pneumonie à pneumocoque)
- ② Prévention des IIP (méningites, bactériémies) :
oui (47% à 70% selon les études cas-témoins)
- ② Prévention des DC au cours des pneumonies bactériémiques : non
- ② Durée de l'efficacité, efficacité du 2ème vaccin, taux d'anticorps protecteurs?

Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Walters JAE, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R

2010

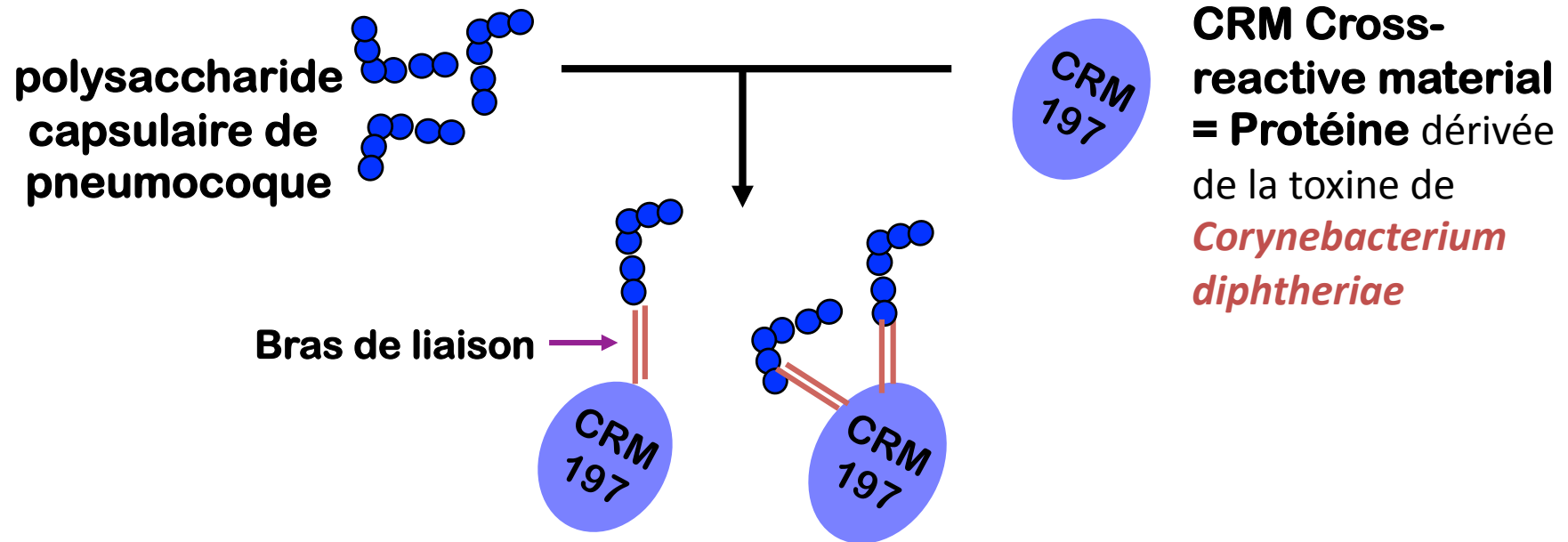


- Métaanalyse
- Vaccinés versus non vaccinés

Paramètres	Résultats	Nb d'études	Nb patients
Pneumonies	NS	6	1372
EABPCO	NS	2	216
Hospitalisations	NS	2	
Cs urgences	NS	1	
Mortalité	NS	3	888

Conjugaison du polysaccharide capsulaire avec une protéine porteuse

- Transformer la nature de l'Ag pour améliorer son antigénicité
- Exemple du Prevenar®



Caractéristiques des vaccins conjugués

- Réponse Ac précoce, dès l'âge de 6-8 semaines

- Ac mémoire

 - Ⓞ Réponse anamnestic à un contact ultérieur

- Meilleure d'activité fonctionnelle et avidité

- Réponse immune au niveau des muqueuses du rhinopharynx

 - Ⓞ Réduction du portage rhino-pharyngé

→ Immunité de groupe

Sérotypes sélectionnés pour les vaccins conjugués

- **Prevenar[®] = 7-valent**
 - 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
- **Synflorix[®] : 10-valent**
 - 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F +
 - 1, 5, 7F
- **Prevenar13[®] : 13-valent**
 - 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F +
 - 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

Immunogénicité de PCV-13

Essai randomisé double aveugle
663 enfants sains
PCV13 versus PCV7 (3-4 doses schéma habituel)

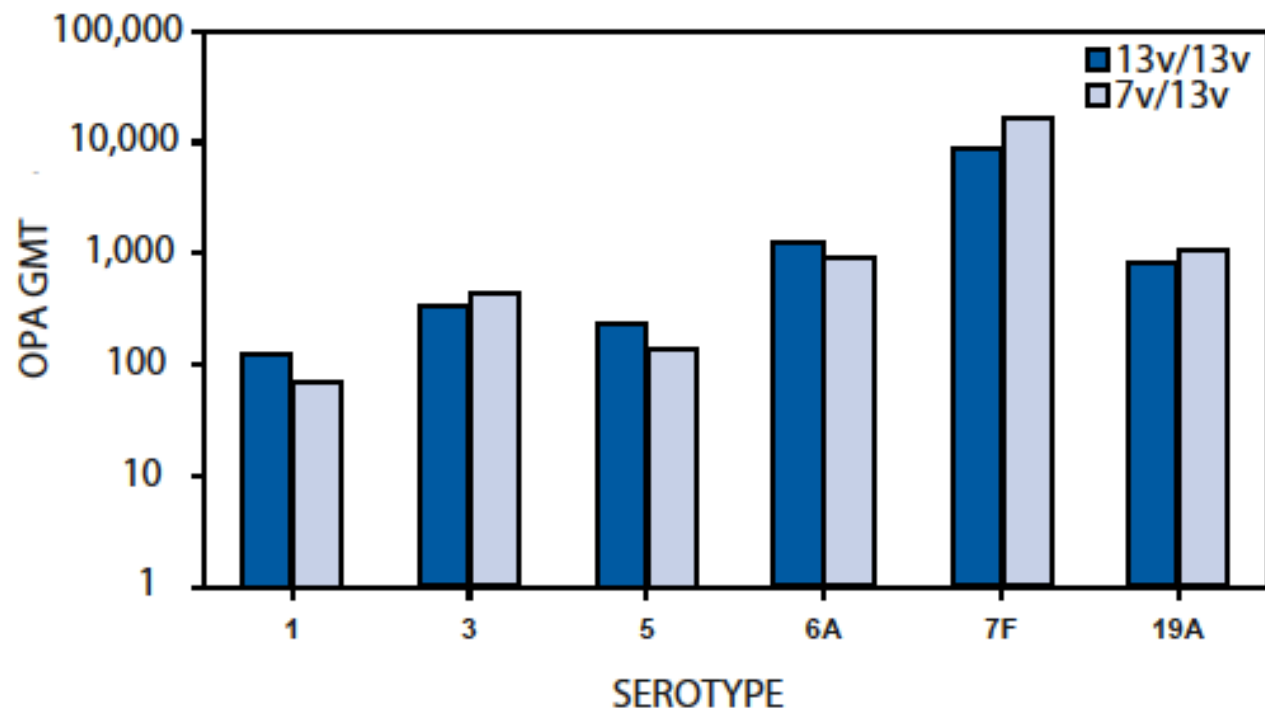
Concentration IgG antipneumococcique (ELISA)

TABLE 4. Percentage of infants with pneumococcal IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ 1 month following the third infant dose — noninferiority study (004), United States

Vaccine serotype	PCV13 (n [†] = 249–252)	PCV7 (n = 250–252)	Difference* (%PCV13 - PCV7)	95% CI for the difference in proportions
Common serotypes				
4	94.4	98.0	-3.6	(-7.3– -0.1)
6B [§]	87.3	92.8	-5.5	(-10.9– -0.1)
9V [§]	90.5	98.4	-7.9	(-12.4– -4.0)
14	97.6	97.2	0.4	(-2.7–3.5)
18C	96.8	98.4	-1.6	(-4.7–1.2)
19F	98.0	97.6	0.4	(-2.4–3.4)
23F	90.5	94.0	-3.6	(-8.5–1.2)
6 additional serotypes in PCV13				
1	95.6	¶	2.8	(-1.3–7.2)
3 [§]	63.5	¶	-29.3	(-36.2–22.4)
5	89.7	¶	-3.1	(-8.3–1.9)
6A	96.0	¶	3.2	(-0.8–7.6)
7F	98.4	¶	5.6	(1.9–9.7)
19A	98.4	¶	5.6	(1.9–9.7)

Fonction IgG antipneumococcique (phagocytose-opsonisation)

FIGURE 4. Opsonophagocytic antibody (OPA) responses (GMTs) to six additional serotypes after 4 doses of PCV13 and 3 doses of PCV7 followed by 1 dose of PCV13*



Indication du vaccin conjugué

- La vaccination par le vaccin 13-valent est recommandée, dès que possible, à **tous les enfants de moins de 2 ans**
 - deux injections à deux mois d'intervalle (la 1^{ère} injection dès l'âge de 2 mois) et un **rappel** à l'âge de 12 mois
- Pour les **prématurés** et les nourrissons à **risque élevé d'IIP**
 - trois injections à l'âge de 2, 3 et 4 mois suivies d'un **rappel** à l'âge de 12 mois

Evolution

- Vaccin conjugué 7-valent (PCV7)
 - Recommandé (3 doses + 1 booster) depuis 2003 chez les enfants < 2 years à risque
 - Médical
 - Conditions sociales
 - Depuis juin 2006, recommandé pour **tous les enfants < 2 ans**
 - Depuis nov 2008, 2 doses + 1 booster
 - **Augmentation très progressive de la couverture vaccinale**: 44%, 56%, et \approx 80% des enfants de 6-12 mois ont reçu 3 doses PCV7 en 2006, 2007 and 2008, respectivement.

Indications des vaccins anti-pneumococciques

■ **Enfants de 24 à 59 mois, non préalablement vaccinés avant 24 mois et à risque élevé d'IIP :**

- Ⓢ asplénie fonctionnelle ou splénectomie
- Ⓢ drépanocytose homozygote
- Ⓢ infection à VIH, quel que le statut immuno-virologique
- Ⓢ syndrome néphrotique
- Ⓢ insuffisance respiratoire
- Ⓢ insuffisance cardiaque
- Ⓢ alcoolisme avec hépatopathie chronique
- Ⓢ antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque
- Ⓢ brèche ostéoméningée
- Ⓢ diabète
- Ⓢ candidats à l'implantation ou porteurs d'implants cochléaires

Indications du Pneumovax[®]

Adultes et enfants de 5 ans et plus à risque élevé d'IIP :

- @ asplénie fonctionnelle ou splénectomie
- @ drépanocytose homozygote
- @ infection à VIH, quel que soit le statut immuno-virologique
- @ syndrome néphrotique
- @ insuffisance respiratoire
- @ insuffisance cardiaque
- @ alcoolisme avec hépatopathie chronique
- @ antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque

Schémas vaccinaux des sujets à risque d'IIP

- Pour les enfants à risque âgés de 24 à 59 mois
 - Ⓢ 2 doses de vaccin conjugué à 2 mois d'intervalle suivies d' 1 dose de polysaccharidique au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué

- Pour les enfants > 59 mois et les adultes
 - Ⓢ 1 dose de vaccin polysaccharidique

- REVACCINATION par le vaccin polysaccharidique tous les 5 ans ???

Schémas vaccinaux (1)

Pendant la période de transition du vaccin conjugué 7-valent vers le vaccin 13-valent

Tableau 1 : Pour les enfants âgés jusqu'à l'âge de 23 mois

Enfants de moins de 2 ans, sans facteurs de risque	2 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 23 mois
Schéma partiellement réalisé avec le vaccin 7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	
Schéma réalisé en totalité avec le vaccin 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	Une dose de 13-valent au moins 2 mois après la dose de rappel de 12-15 mois et avant l'âge de 24 mois

Schémas vaccinaux (2)

Tableau 2 : Pour les prématurés

Prématurés	2 mois	3 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 23 mois
Schéma partiellement réalisé avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	13-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	
	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent	
Schéma réalisé en totalité avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	Une dose de 13-valent au moins 2 mois après la dose de rappel de 12-15 mois et avant l'âge de 24 mois

Schémas vaccinaux (3)

Tableau 3 : Pour les nourrissons à risque élevé d'IIP

Nourrissons à haut risque	2 mois	3 mois	4 mois	12 à 15 mois	Avant 24 mois au moins 2 mois après la dose de rappel à 12-15 mois
Schéma partiellement réalisé avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent
	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent
	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent	13-valent
Schéma réalisé en totalité avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	Deux doses de 13-valent avec un intervalle d'au moins 2 mois et avant l'âge de 24 mois

Schémas vaccinaux (4)

Tableau 4 : Pour les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus)

Enfants âgés de 24 à 59 mois à risque élevé d'IIP	M 0	2 mois plus tard	2 mois plus tard	Au moins 2 mois plus tard
Non vaccinés	13-valent	13-valent	23-valent (au moins 2 mois plus tard)	
Schéma vaccinal partiellement réalisé	7-valent	13-valent	23-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	23-valent
Schéma vaccinal réalisé en totalité	7-valent	7-valent	23-valent	13-valent

*IIP = Infection invasive à pneumocoque.

Couverture sérotypique des différents vaccins

Groupe d'âge	Couverture sérotypique									
	LCR					Hémoculture				
	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v
0-23 mois	74	8,1%	31,1%	63,5%	79,7%	131	12,2%	35,1%	70,2%	80,9%
24-59 mois	23	17,4%	26,1%	52,2%	73,9%	84	7,1%	52,4%	84,5%	86,9%
5-15 ans	32	28,1%	40,6%	56,3%	65,6%	46	8,7%	78,3%	89,1%	95,7%
16-64 ans	145	13,8%	24,1%	48,3%	70,3%	262	18,3%	47,7%	72,1%	86,6%
>64 ans	94	27,7%	39,4%	51,1%	74,5%	285	24,2%	39,0%	72,6%	82,8%
Total	368	17,7%	31,0%	53,0%	73,1%	808	17,7%	44,8%	74,3%	84,9%

Prevenar ® (PCV7) : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

Prevenar13® (PCV13) : idem + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A