

AVIS

relatif au schéma vaccinal de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent

17 octobre 2008

Cet avis vient en complément de l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, du 19 mai 2006, relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans,

Et après avoir pris connaissance du rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations sur la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent.

La vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (VPC₇) a été initialement recommandée en France en mars 2002 pour les enfants de moins de deux ans présentant des pathologies les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP) ou liées à leur mode de vie en collectivité. Cette recommandation a été généralisée en juillet 2006 à tous les enfants de moins de 2 ans. Le schéma vaccinal adopté en France est actuellement de 3 injections aux âges de 2, 3, 4 mois et un rappel à l'âge de 12-15 mois.

D'après les données du réseau EPIBAC recueillies entre 2001 et 2006, l'incidence, chez les enfants de moins de 2 ans, des méningites et des infections bactériémiques à pneumocoque a diminué respectivement de 8,0 à 6,0 cas/100 000 ($p = 0,04$) et de 21,8 à 17,5 cas/100 000 ($p = 0,007$) (i). La diminution observée était de 25 % pour les méningites à pneumocoque et de 20 % pour les infections bactériémiques à pneumocoque. Dans le même temps, l'incidence des méningites et infections bactériémiques à pneumocoque ne diminuait pas chez les enfants plus âgés et chez les adultes. De même, d'après les données de l'Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant du GPIP/ACTIV, une baisse de 28,4 % des cas de méningites à pneumocoque a été observée chez les enfants âgés de 2 à 24 mois entre 2001-2002 et 2005 (ii).

Par ailleurs, différents éléments sont en faveur d'une augmentation de la couverture vaccinale en France : les remboursements de VPC₇ chez les enfants de moins de un an ont progressé de 20 % entre 2005 et 2006 et la proportion d'enfants qui a reçu une primo-vaccination complète, estimée à 44 % au premier trimestre 2006, était de 56 % au premier trimestre 2007 lors de deux enquêtes réalisées sur un échantillon d'enfants de 6 à 12 mois (iii). L'influence du nombre d'injections sur la couverture vaccinale n'a pas été étudiée.

Le profil d'effets indésirables n'est pas différent de celui des autres vaccins : essentiellement des réactions douloureuses au site d'injection (chez environ un tiers des enfants), une fièvre supérieure à 38° et des vomissements (chez environ un quart d'entre eux). Les réactions allergiques sévères sont rares (iv).

Un schéma vaccinal alternatif à deux doses en primo-vaccination chez le nourrisson de moins de un an suivies d'un rappel, a été validé par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

- **Données concernant le schéma vaccinal à deux doses en primo-vaccination suivies d'un rappel**

Données d'immunogénicité

- Dans huit études, le pourcentage d'enfants présentant un taux d'anticorps Elisa $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}^1$ un mois après la deuxième dose du vaccin dans le cadre d'un schéma de primo-vaccination à deux doses est comparable, pour 5 des sérotypes vaccinaux 4, 9V, 14, 18C et 19F, à celui observé un mois après la troisième dose dans le cadre du schéma de primo-vaccination à trois doses (v, vi, vii, viii, ix, x, xi, xii). Par contre, toutes les études, à l'exception des essais non contrôlés chez des nourrissons britanniques, montrent une réponse significativement plus faible pour les sérotypes 6B et 23F après deux doses.

- Un mois après la dose de rappel, les réponses en anticorps sont similaires pour les 7 sérotypes quel que soit le schéma de primo-vaccination initial, deux ou trois doses ; l'importance de l'augmentation des titres en anticorps après une dose de rappel de VPC₇ ou du vaccin VPC₉² à l'âge de 12 mois traduisant la mise en place d'une mémoire immunitaire acquise par primo-vaccination dans les deux cas (v, xii).

Données d'efficacité sur le terrain vis-à-vis des infections invasives à pneumocoque (IIP)

- Aux Etats-Unis, une étude rétrospective cas-témoin menée par le CDC lors des périodes de pénuries intermittentes de vaccin survenues entre 2001 et 2004 (suspension temporaire de la dose de rappel dans un premier temps puis de la troisième dose de primo-vaccination dans un second temps) (xiii) a estimé que l'efficacité du programme de vaccination du VPC₇ pour les enfants ayant reçu un schéma « 2 + 1 », était de 98 % (IC 95 % : 75 à 100) et de 100 % avec un schéma « 3 + 1 » (différence non significative).

- Au Québec, après la mise en œuvre en décembre 2004 de la vaccination par le VPC₇ pour tous les nourrissons avec un programme « 2 + 1 » (à 2, 4 et 12 mois) couplée à un programme « 3 + 1 » (à 2, 4, 6 et, 12 mois) pour ceux présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'IIP, et à un programme de rattrapage pour les enfants âgés de moins de 5 ans (xiv), l'efficacité vaccinale vis-à-vis des IIP à sérotypes vaccinaux a été estimée à 93 % (IC 95 % : 75 – 88) après deux doses en primo-vaccination chez les enfants non à risque. Chez les enfants à risque (5 % de la population générale), l'efficacité de trois doses de VPC₇ a été de 100 % (IC 95 % : 90 – 100). La couverture vaccinale, hors rattrapage, a pu être estimée à 89,6 % (86,3 – 92,3) en 2006. L'incidence globale des infections pneumococquiques invasives a diminué de 72,5 % chez les moins de deux ans, comparativement aux données disponibles pour la période pré-vaccinale 2003-2004.

- En Angleterre et au Pays de Galles, la vaccination généralisée du nourrisson avec le VPC₇ a été introduite à partir de septembre 2006 d'emblée selon un schéma d'immunisation « 2 + 1 » (à 2, 4 et 13 mois). Les enfants âgés de moins de 8 mois ont reçu ce schéma « 2 + 1 » ; les enfants âgés de 8 à 24 mois ont reçu à partir de l'âge de 13 mois une seule dose de vaccin, c'est-à-dire un schéma de rattrapage réduit par rapport aux deux doses recommandées à deux mois d'intervalle dans cette tranche d'âge (xv).

Au 7 janvier 2008, l'efficacité sur le terrain du programme de vaccination à 2 doses (utilisant la méthode de Broome modifiée) était de 89 % (IC 95 % : 72 – 96) et de 72 % pour le seul 6B (IC 95 % : 16 – 93). Sur 8 enfants ayant reçu deux doses de PCV₇ dans la première année et ayant présenté une IIP, 4 étaient dus au sérotype 6B. Aucun échec vaccinal n'a été noté chez les

¹ Pour chacun des sérotypes vaccinaux, seuil de concentration d'anticorps recommandé par l'Organisation mondiale de la santé pour l'évaluation de nouveaux vaccins anti-pneumococquiques conjugués.

² Vaccin pneumococcique 9 valent.

enfants ayant reçu la dose de rappel ^(xvi). La couverture vaccinale entre octobre et décembre 2007 a été estimée à 90,01 % pour 2 doses et à 79,9 % pour le rappel ^(xv).

- La Norvège a instauré en juillet 2006 la vaccination généralisée des nourrissons d'emblée selon un schéma « 2 + 1 » (à 3, 5 et 12 mois) associé à un programme initial de rattrapage pour les enfants âgés de 3 à 6 mois. Au 1^{er} janvier 2008, les autorités norvégiennes estimaient que 90 % des enfants de plus de 6 mois avaient reçu au moins deux doses de vaccin et 80 % des enfants de plus de 13 mois avaient reçu les trois doses recommandées. L'incidence des IIP dues à un sérotype vaccinal chez les moins de 2 ans est passée de 47,1 cas/100 000 durant la période pré-vaccinale à 13,7 cas/100 000 en 2007, soit une efficacité du programme de vaccination estimée à 74 % (IC 95 % : 57 – 85) ^(xvii). L'incidence des IIP à sérotypes non vaccinaux n'avait pas significativement augmenté. Aucun échec vaccinal n'avait été observé après administration des deux doses recommandées en primo-vaccination.

Au total

La moindre immunogénicité vis-à-vis des sérotypes 6B et 23F du schéma de primovaccination à 2 doses est à confronter aux données cliniques sur le terrain. L'impact clinique de l'utilisation d'un schéma vaccinal « 2 + 1 » dans les programmes nationaux de vaccination à large échelle, évalué par les expériences américaine, canadienne, britannique et norvégienne, a été évalué dans un contexte de couverture vaccinale élevée, rapidement atteint et d'une vaccination de rattrapage pour certains pays (Québec, Grande-Bretagne et Norvège) et peut-être d'un effet indirect (immunité de groupe). Les données d'efficacité sur le terrain concernant les programmes 2 + 1 ont été rapportées avec une primo-vaccination à deux doses séparées de deux mois.

Les expériences québécoise et britannique ont été mises en place avec un schéma de primo-vaccination en 2 doses administrées aux âges de 2 et 4 mois correspondant au calendrier envisageable en France.

Par ailleurs, les données ne concernent que des populations de nourrissons sans facteurs de risque. On ne dispose pas d'évaluation spécifique de l'immunogénicité et/ou d'efficacité clinique d'un tel schéma chez les enfants atteints de co-morbidités les exposant à un risque particulièrement élevé d'IPP. Chez les prématurés, les seules données dont on dispose à ce jour conduisent à maintenir, dans cette population, un schéma « 3 + 1 ».

• **Estimation de l'impact du changement du schéma vaccinal sur le nombre d'IIP en France**

Le nombre de cas de méningites et de bactériémies à pneumocoque supplémentaires attendu chez les enfants de moins de 1 an avec un schéma 2 + 1 par rapport au nombre de cas attendu avec un schéma 3 + 1 a été estimé en utilisant :

1) les données d'immunogénicité d'un essai randomisé contrôlé comparant la réponse obtenue après primo-vaccination par 2 ou 3 doses de VPC₇ pour chacun des 7 sérotypes du VPC₇ ;

2) l'estimation du nombre de méningites et des bactériémies à pneumocoque survenues en 2001-2002 chez les enfants de moins de 1 an du réseau Epibac comme estimation du risque qu'aurait un nouveau-né non vacciné de déclarer une méningite ou une bactériémie à pneumocoque ;

3) la distribution des sérotypes des souches isolées de méningites et de bactériémies chez les enfants de moins de 1 an en 2001-2002 ou en 2005-2006 et adressées au Centre national de référence des pneumocoques ;

4) une hypothèse de couverture vaccinale de 80 %.

Le nombre de cas supplémentaires attendus serait, au maximum chaque année, de 5 cas de méningites et 10 cas de bactériémies à pneumocoques supplémentaires chez les enfants de

moins de 1 an. Ces cas supplémentaires représentent au maximum une diminution de 12 % du bénéfice global vis-à-vis des IIP attendu de la vaccination par le VPC₇ chez les enfants de moins de 1 an, et entraîneraient au plus 0,8 décès supplémentaire chaque année. Ces données représentent la borne supérieure de l'estimation de l'impact négatif du changement de schéma vaccinal attendu en France, notamment parce que les effets indirects de la vaccination par le VPC₇ sur la fréquence des infections et la distribution des sérotypes chez les non-vaccinés n'ont pas été pris en compte dans cette estimation.

Par ailleurs, la réduction du nombre d'injections ne peut qu'améliorer la couverture vaccinale, par levée de certaines craintes des parents et des vaccinateurs, par diminution des effets indésirables locaux et par réduction du coût supporté par les familles.

- **Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent est recommandée chez tous les enfants de moins de 2 ans en prévention des infections invasives à pneumocoque.**

Le Haut Conseil de la santé publique recommande dans ce cadre d'utiliser le schéma vaccinal suivant : deux injections séparées d'un intervalle de deux mois aux âges de 2 et 4 mois, et un rappel à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut notamment être réalisé le même jour que la première dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons et en deux sites d'injections différents.

Le Haut Conseil de la santé publique insiste sur la nécessité d'obtenir une couverture vaccinale la plus élevée possible pour les deux premières doses et le rappel.

- **Pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque ³, le Haut Conseil de la santé publique recommande de maintenir un schéma vaccinal comprenant trois injections à un mois d'intervalle (la première injection étant faite à l'âge de 2 mois), suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois.**
- **Pour les enfants âgés de deux à cinq ans à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque ³ et les enfants candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires, non préalablement vaccinés, le Haut Conseil de la santé publique rappelle ses recommandations de vaccination selon un schéma comprenant deux doses de vaccin conjugué heptavalent à deux mois d'intervalle suivies, au moins deux mois après cette seconde dose, d'une dose de vaccin polysidique 23 valent.**
- **Le Haut Conseil de la santé publique insiste sur l'importance de poursuivre :**
 - la surveillance des sérotypes et de la sensibilité des souches aux antibiotiques,
 - la surveillance des données de portage nasopharyngé,
 - le suivi épidémiologique de l'incidence des infections invasives à pneumocoque,
 - le suivi de la pharmacovigilance.

³ C'est-à-dire présentant l'une des affections suivantes : asplénie fonctionnelle ou splénectomie, drépanocytose homozygote, infection par le VIH, déficits immunitaires congénitaux (ou secondaires à une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique, à 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 ostéo-méningée, diabète.

Références

- ⁱ Lepoutre A., Varon E., Georges S., Gutmann L., Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Eurosurveillance* 2008 ; 13 • Issues 7-9 • Jul-Sep 2008 available on : www.eurosurveillance.org
- ⁱⁱ Bingen E, Levy C, Varon E, et al. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007.
- ⁱⁱⁱ Gaudelus J, Cohen R, Hovart J. Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2007. Comparaison avec les années précédentes et les autres vaccins pédiatriques : analyse des carnets de santé. *Médecine et Enfance*, Juin 2007, 1-4.
- ^{iv} Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
- ^v Eskola J, Kilpi T, Palmu AA e al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001, 344, 403-9.
- ^{vi} Kayhty H, Ahman H, Ericksson et al. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24, 108-14.
- ^{vii} Dagan R, Givon-Lavi N, Abu-Abed J, Rosenblum H, Greenberg D. Nasopharyngeal pneumococcal carriage (NPC) in the first year of life following administration of 2 or 3 doses of 7 valent CRM-conjugate vaccine (PCV7). Accepted for the 2007 interscience Conference of Antimicrobial Against and Chemotherapy. Chicago USA, September 2007.
- ^{viii} Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998, 101, 604-11.
- ^{ix} Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et al. Immunogenicity and safety of conjugate meningococcal group C vaccine in infants. *Pediatr Research* 1996, 39, 183A.
- ^x Prevenar EMEA/H/C/323/II/102 Module 2.7 Clinical summaries : study D 118-P6.
- ^{xi} Esposito S, Pugni L, Bosis S et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 et 11 months post-natally to pre-and full term infants. *Vaccine* 2005, 23, 1703-1708.
- ^{xii} Goldblatt D, Southern J, Ashton L et al. Immunogenicity and boosting following a reduced number of doses of pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25, 312-19.
- ^{xiii} Whitney CG, Pilishvili T, Farley M et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease : a matched case-control study. *Lancet* 2006, 368, 1495-502.
- ^{xiv} Programme de surveillance du pneumocoque. Rapport 2006. Institut national de santé publique du Québec. Juin 2007. <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/649-Pneumocoque2006.pdf>
- ^{xv} Health Protection Agency - Pneumococcal disease. www.hpa.org.uk
- ^{xvi} Keye P, Andrews N, Slack M, George R, Miller E. Vaccine effectiveness and indirect protection from pneumococcal conjugate vaccine used in a 2 dose infant priming plus booster schedule in England and Wales Abstract P3-P118, ISPPD 6, 8 - 12 juin 2008. Reykjavick, Island.
- ^{xvii} Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS et al. Effectiveness of a 2 + 1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal/disease among children in Norway *Vaccine* 2008.

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 17 octobre 2008

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr