



## **Rapport**

# **Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent**

Comité technique des vaccinations  
Commission spécialisée Maladies transmissibles

Décembre 2009



## SOMMAIRE

<b>MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL</b> .....	<b>5</b>
<b>1.- INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>2.- VACCIN PNEUMOCOCCIQUE 7-VALENT</b> .....	<b>8</b>
2.1 - Composition du vaccin pneumococcique 7-valent (PCV7) .....	8
2.2 - Recommandations de la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque.....	8
2.3 - Couverture vaccinale.....	9
2.4 - Epidémiologie des infections invasives à pneumocoques .....	10
<b>3. VACCIN PNEUMOCOCCIQUE 13-VALENT</b> .....	<b>27</b>
3.1 - Présentation du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent .....	27
3.2 - Modélisation épidémiologique de l'impact du vaccin PCV13 sur la fréquence des infections invasives (méningites et bactériémies) à pneumocoque.....	35
<b>4. - PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL</b> .....	<b>45</b>
4.1. - Période de transition .....	46
4.2. - Cas particuliers .....	47
<b>ANNEXE</b> .....	<b>50</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>51</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>52</b>



## MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL



Haut Conseil de la santé publique

### Commission spécialisée Maladies Transmissibles Comité technique des vaccinations

Réf : D/09/595/PD/DF

Paris, le 14 septembre 2009

Dossier suivi par Paule Deutsch  
Coordonnatrice de la CsMT

Madame le Professeur,

Le laboratoire pharmaceutique Wyeth Pharmaceuticals France a déposé un dossier d'autorisation de mise sur le marché pour un nouveau vaccin Prevenar 13® auprès de l'agence européenne du médicament. La décision de l'avis est attendue fin 2009 ou début 2010. Ce vaccin présente 6 valences supplémentaires par rapport au vaccin Prevenar® déjà sur le marché.

Le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi en juin 2009.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif de se prononcer sur l'intérêt de ce vaccin en étudiant :

- les données épidémiologiques des infections invasives à pneumocoques
- les données d'immunogénicité, d'efficacité, et de tolérance de ce nouveau vaccin.
- d'autre part, d'évaluer l'avantage procuré par ce vaccin par rapport au vaccin heptavalent en matière de nombre de cas évités d'infections invasives, d'otites et de pneumopathies à pneumocoque.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de l'opportunité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction du rapport. Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Paule Deutsch, coordonnateur de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP

Le rapport du groupe de travail, assorti de ses conclusions sous la forme d'un projet d'avis, devra me parvenir pour début novembre 2009.

Ce rapport et le projet d'avis, après adoption par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » pour être validés par le HCSP.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie d'agréer,  
Madame le Professeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Daniel FLORET  
Président du Comité technique des vaccinations

Pr Brigitte AUTRAN  
Faculté de médecine Paris 6 - GH Pitié-Salpêtrière  
Laboratoire d'immunologie cellulaire et tissulaire  
Bât. CERVI  
47-83 boulevard de l'Hôpital  
75651 PARIS Cedex 13

## 1.- INTRODUCTION

Suite à l'autosaisine du président du Comité technique des vaccinations, un groupe de travail du Comité technique des vaccinations a étudié les données sur le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent. Ce groupe était composé des membres suivants :

- Brigitte Autran, immunologiste, Comité technique des vaccinations (CTV), Présidente
- Paule Deutsch, médecin de santé publique, secrétariat général de Haut Conseil de la santé publique
- Frédérique Dorléans, épidémiologiste, Institut de veille sanitaire (InVS)
- Véronique Dufour, pédiatre, CTV
- Joël Gaudelus, pédiatre, CTV
- Agnès Lepoutre, épidémiologiste, Institut de veille sanitaire (InVS)
- Isabelle Morer, médecin, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Georges Thiébault, pédiatre, Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA)
- Emmanuelle Varon, biologiste, Centre de référence des pneumocoques
- Benoît de Wazière, gériatre, CTV

## 2.- VACCIN PNEUMOCOCCIQUE 7-VALENT

### 2.1 - Composition du vaccin pneumococcique 7-valent (PCV7)

Le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (Prevenar®) est composé de polysides de capsule de 7 sérotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Tous sont conjugués individuellement à la même protéine porteuse de l'anatoxine diphtérique, la protéine CRM197. Ces antigènes sont présents en quantité identique soit 2,2µg par sérotype, à l'exception du 6B présent en quantité double (4,4µg). Ce vaccin contient un adjuvant, le phosphate d'aluminium.

### 2.2 - Recommandations de la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

En décembre 2002, la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque a été recommandée en France [1] avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (PCV<sub>7</sub>) selon un schéma trois + un (une dose respectivement aux âges de 2, 3 et 4 mois et un rappel à 12-15 mois) chez les enfants âgés de 2 mois à 2 ans à haut risque de contracter une infection invasive à pneumocoque (IIP).

Ces enfants présentaient soit :

- une pathologie exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque :
  - asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
  - drépanocytose homozygote ;
  - infections par le VIH ;
  - déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :
    - insuffisance rénale chronique ou syndrome néphrotique ;
    - traitement immunosuppresseur ou 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 ostéoméningée ;
  - diabète ;
  - candidats à l'implantation ou porteurs d'implants cochléaires.
- un ou plusieurs facteurs de risque liés au mode de vie exposant à un risque élevé d'infections invasives à pneumocoques :
  - enfants gardés plus de quatre heures par semaine en compagnie de plus de deux enfants en dehors de la fratrie ;
  - enfants ayant reçu moins de deux mois d'allaitement maternel ;
  - enfant appartenant à une fratrie d'au moins trois enfants (d'âge préscolaire).

En juillet 2006, les recommandations ont été élargies :

- à tous les enfants âgés de moins de 2 ans selon un schéma trois + un ;
- aux enfants âgés de 2 à 5 ans qui ne sont pas vaccinés et sont à risque élevé de faire une infection invasive à pneumocoque selon le schéma vaccinal suivant : deux doses de primo-vaccination avec le vaccin 7-valent et un rappel d'une dose avec le vaccin 23-valent [2].

En octobre 2008, un schéma vaccinal allégé comportant deux doses à deux mois d'intervalle (la première injection dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois a été introduit chez les enfants âgés de moins de deux ans en dehors des nourrissons à haut risque et des prématurés [3].



## 2.3 - Couverture vaccinale

Il existe peu de données sur la couverture vaccinale en France. Selon les données d'une enquête réalisée en France, en 2006, 2007 et 2008 sur environ 750 carnets de vaccination, il ressort qu'en 2008 :

- la vaccination avait été initiée (au moins une dose) chez 86 % des enfants âgés de 3 à 12 mois (versus 64 % en 2006 et 73 % en 2007) avec une première dose administrée à un âge médian de 1,8 mois (versus 2,2 mois en 2006 et 2007) ;
- 78 % des enfants âgés de 3 à 12 mois étaient « correctement vaccinés »<sup>1</sup> (versus 50 % en 2006 et 59 % en 2007) ;
- 65 % des enfants âgés entre 5 et 7 mois<sup>2</sup> avaient reçu une primo-vaccination complète à trois doses, (versus 40 % en 2006 et 49 % en 2007) ;
- 81 % des nourrissons avaient reçu deux ou trois doses entre les âges de 5 à 7 mois ;
- 54 % des enfants âgés de 16-24 mois en 2008 chez lesquels avait été initiée la vaccination (au moins une dose) avaient reçu leur dose de rappel (versus 34 % en 2006 et 39 % en 2007) à un âge médian de 15,4 mois ;
- 60 % des enfants âgés de 16 à 24 mois ayant eu une primo-vaccination complète (n = 203) avaient reçu la dose de rappel (vs 44 % en 2006 et 54 % en 2007)

Les indicateurs de vente des vaccins les plus récents sont également en faveur d'une augmentation de la couverture vaccinale qui se situerait entre 70 et 80 %.

Une baisse de l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoque chez les enfants âgés de moins de deux ans a été observée en 2005 comparativement à la période 1996-2002 pré-vaccinale, à partir des données du réseau de laboratoires Epibac. Chez les enfants âgés de moins de deux ans, l'incidence des infections invasives à pneumocoques passe de 41 cas pour 100 000 en 1999-2002 à 28 cas pour 100 000 en 2005 soit une diminution de 31 % [7] (cf. chapitre épidémiologie). Dans le même temps, le Centre national de référence (CNR) des pneumocoques montre que la part relative des sérotypes de pneumocoques couverts par le PCV7 a baissé parmi les méningites à pneumocoques chez les enfants âgés de moins de 2 ans (cf. chapitre épidémiologie).

L'Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant, créé par le groupe de pathologie infectieuse de la Société française de pédiatrie qui rassemble 250 services de pédiatrie répartis sur tout le territoire et dont l'exhaustivité des résultats a pu être évaluée à 61 %, a montré des résultats comparables [8] :

- il existe une diminution du nombre de cas des méningites à pneumocoque de 28,5 % en 2005 par rapport à la période 2001-2002 chez les enfants âgés de moins de 2 ans ( $p < 0,005$ ) ;
- la proportion de sérotypes non couverts par le vaccin et de sérotypes ayant une parenté antigénique avec ceux du vaccin augmente respectivement de 15,8 % (9/57) et de 15,8 % (9/57) en 2001-2002 à 31,1 % (14/45) et de 26,7 % (12/45) en 2005 chez les enfants âgés de moins de deux ans. Les résultats obtenus en 2006 et 2007 sont superposables à ceux de 2005 et n'ont pas progressé ;
- l'efficacité du vaccin sur les infections invasives à pneumocoques dont le sérotype est contenu dans le vaccin se poursuit mais la part relative des pneumocoques dont le sérotype n'est pas contenu dans le vaccin augmente notamment celle des sérotypes 19A et 7 F.

Aux bénéfices attendus sur la prévention des infections invasives, il faut ajouter ceux sur les pneumonies, les otites et la diminution de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques [9].

---

<sup>1</sup> C'est-à-dire au moins une dose de vaccin à l'âge de 3 mois, au moins deux doses à l'âge de 4 mois, au moins trois doses à l'âge de 6 mois.

<sup>2</sup> Age du pic des méningites à pneumocoque du nourrisson.

## 2.4 - Epidémiologie des infections invasives à pneumocoques

### 2.4.1 - Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent sur l'incidence des infections invasives à *Pneumocoques* (données 2007)

Depuis l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué dans le calendrier vaccinal français en 2003 et l'accroissement progressif de la couverture vaccinale, des modifications significatives ont été observées dans l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoques. L'impact de la vaccination est évalué grâce aux données annuelles provenant des deux réseaux de laboratoires hospitaliers, Epibac et ORP/CNRP.

L'analyse des données montre un bénéfice significatif de la vaccination obtenu principalement par un effet direct sur les populations cibles, âgées entre 0 et 23 mois, entre les périodes pré et post vaccinale (2001/2002 et 2007) :

- l'incidence des infections invasives en 2007 est inférieure de 30% à ce qu'elle était avant l'introduction du vaccin (2001/2002) ;
- les méningites représentaient pour cette tranche d'âge entre 2001/2002 et 2007, respectivement 8 et 6 cas pour 100 000 ( $p=0.032$ ) et les bactériémies, respectivement 22 et 15 cas pour 100 000 ( $p<0.000$ ).

Pour les autres tranches d'âge, l'incidence globale des infections invasives augmente sur la période 2001/2002 à 2007, de 14 % ( $p<0.000$ ) et 8 % ( $p=0.003$ ) respectivement chez les 2-64 ans et les plus de 64 ans.

Au total, toutes tranches d'âge confondues, l'incidence des infections invasives croît globalement de 8,3% entre 2001/2002 et 2007 ( $p<0.000$ ).

Les tendances observées entre 2005/2006 et 2007 ne montrent pas d'évolution significative : l'incidence globale est de 10 cas pour 100 000 toutes tranches d'âge confondues pour les deux périodes. Chez les 0-23 mois, la baisse des infections bactériémiques est non significative, passant de 18 à 15 cas pour 100 000 ( $p=0.111$ ) respectivement en 2006 et 2007, et l'incidence des méningites est stable entre ces deux années, se stabilisant autour de 6 cas pour 100 000 ( $p=0.985$ ). De même, l'incidence enregistrée dans les autres tranches d'âge entre 2005/2006 et 2007 se stabilise respectivement pour les 2-64 ans et les plus de 64 ans autour de 5,7 cas pour 100 000 ( $p=0.785$ ) et 30,4 cas pour 100 000 ( $p=0.919$ ).

Deux phénomènes antagonistes, dont les effets se neutralisent partiellement contribuent à ces évolutions globales :

- la diminution de l'incidence des infections invasives liées aux sérotypes vaccinaux ;
- l'augmentation, par un remplacement sérotypique, de l'incidence des infections invasives liées aux sérotypes non vaccinaux.

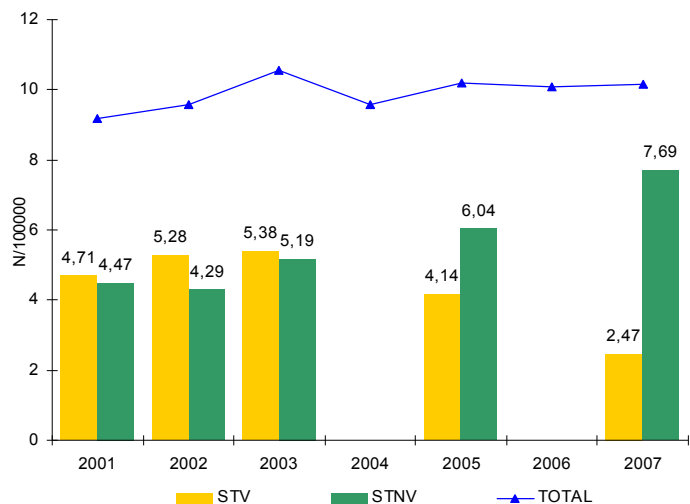
Entre 2001-02 et 2007, l'incidence des infections invasives dues aux sérotypes vaccinaux, toutes tranches d'âge confondues, a baissé de 50,6%. Ainsi, l'incidence des infections liées aux sérotypes vaccinaux chez les enfants âgés de 0 à 23 mois a diminué de 83 %, essentiellement par l'effet direct de la vaccination. De même, l'incidence des infections liées aux sérotypes vaccinaux a diminué de 43 % chez les enfants âgés de plus de 2 ans par effet indirect positif de la vaccination.

Le phénomène de remplacement s'est traduit par une augmentation de l'incidence des infections invasives dues aux sérotypes non vaccinaux, toutes tranches d'âge confondues, de 75,6% entre 2001/2002 et 2007. Ainsi, l'incidence des infections invasives liées aux sérotypes non vaccinaux, a augmenté de 86% chez les enfants âgés de moins de 2 ans et de 65 et 70% respectivement chez les 2-64 ans et les plus de 64 ans.

Au total, le groupe d'âge ciblé par la vaccination a bénéficié de l'introduction du vaccin, l'effet direct ayant été plus important dans cette tranche d'âge que l'effet de remplacement. Cependant, depuis 2005, l'incidence des infections invasives chez les enfants âgés de moins de 2 ans est stable (pour les méningites) ou ne diminue plus de manière significative (pour les bactériémies). Dans les autres groupes d'âge, l'effet indirect de la vaccination, qui a réduit significativement l'incidence due aux sérotypes vaccinaux a été compensé par un effet de remplacement. Il n'est cependant pas possible de faire la part, dans l'augmentation de

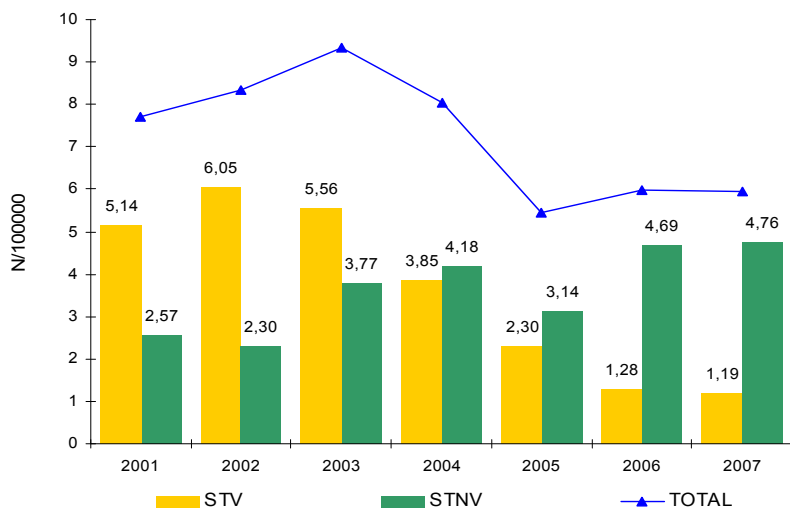
l'incidence des sérotypes non vaccinaux, entre ce phénomène de remplacement et l'évolution naturelle de l'épidémiologie de certains sérotypes. (Graphiques 1 à 5)

Graphique 1 - Incidence des infections invasives à pneumocoques selon le sérotype, 2001 à 2007 (toutes tranches d'âge), France

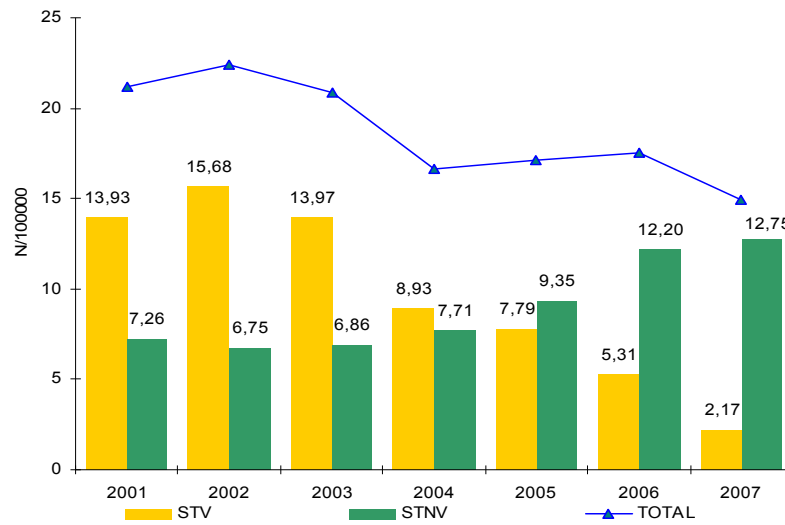


STV= sérotypes vaccinaux STNV= sérotypes non vaccinaux

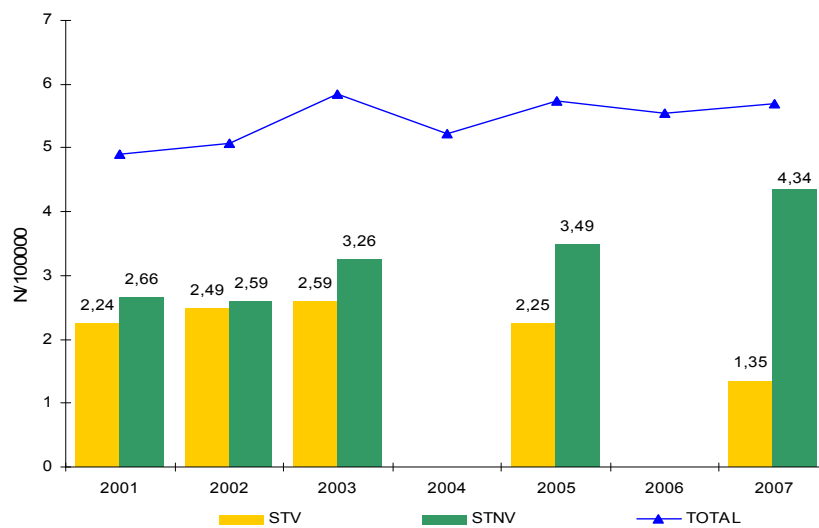
Graphique 2 - Incidence des méningites chez les enfants âgés de 0-23 mois selon le sérotype, 2001-2007, France



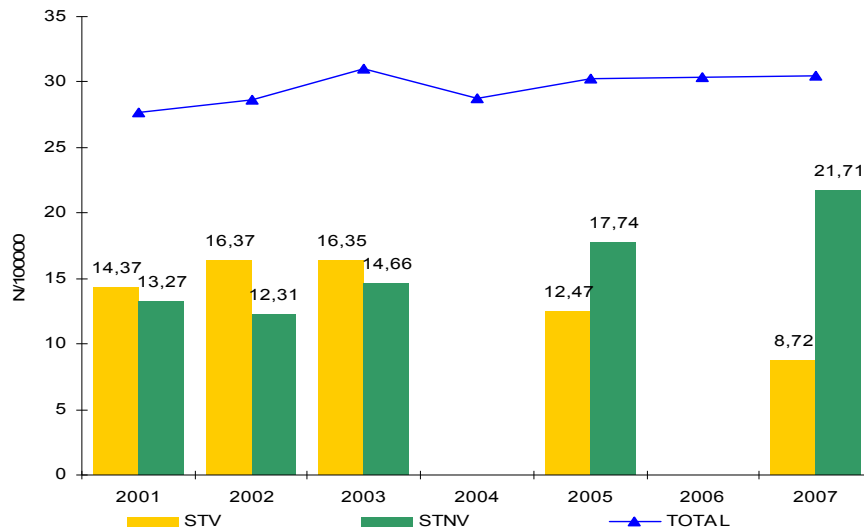
Graphique 3 - Incidence des infections bactériémiques chez les enfants âgés de 0-23 mois selon le sérotype, 2001-2007, France



Graphique 4 - Incidence des infections invasives chez les sujets âgés de 2-64 ans selon le sérotype, 2001-2007, France



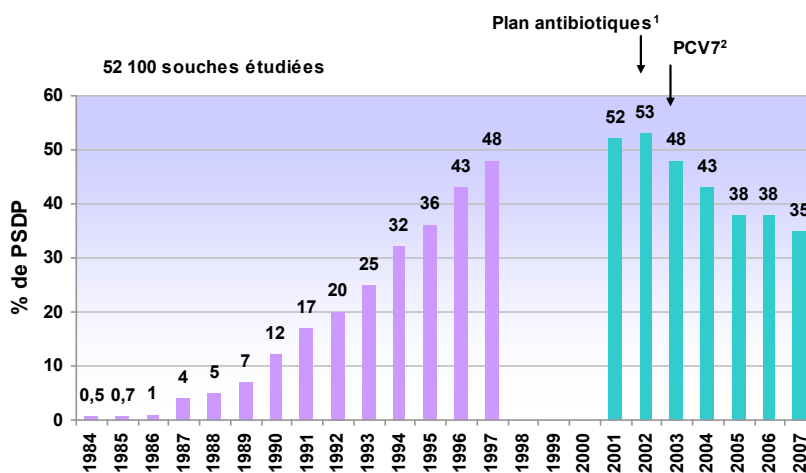
Graphique 5 - Incidence des infections invasives chez les sujets âgés de plus de 64 ans selon le sérotype, 2001-2007, France



#### 2.4.2 - Surveillance de la résistance et des sérotypes de pneumocoque : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent

En France, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 µg/ml) a significativement diminué, de 53 % en 2002 à 35 % en 2007 avec 5 % de souches résistantes à la pénicilline (CMI > 1 µg/ml) (Fig. 1).

Figure 1 - Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France (1984-1997: GEEP - P. Geslin; 2001-2007: ORP - E. Varon, L. Gutmann)



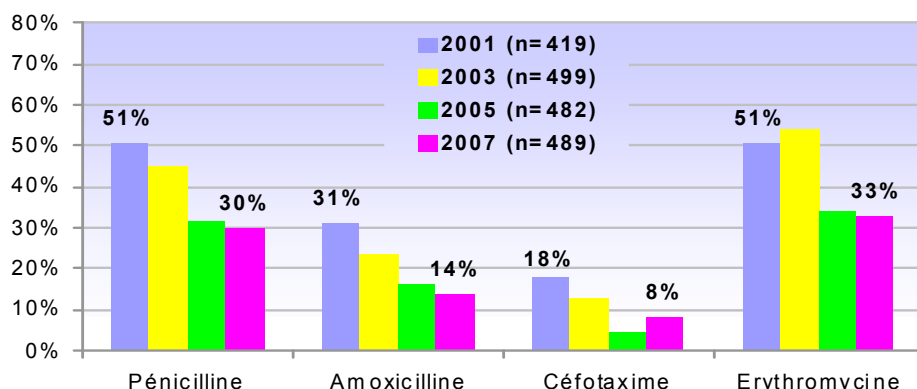
<sup>1</sup> Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001.

[http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm) ;

<sup>2</sup> Introduction du vaccin conjugué 7-valent (PCV7).

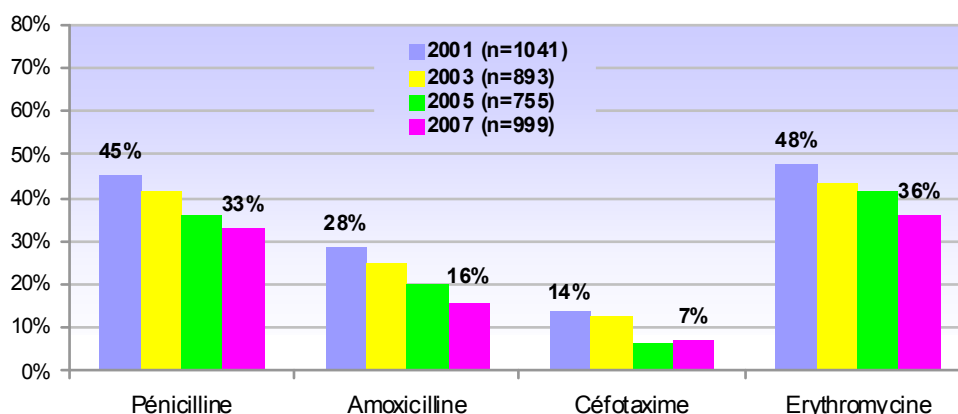
En ce qui concerne l'amoxicilline, le céfotaxime et la ceftriaxone, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 µg/ml) représentent respectivement 16 %, 8 % et 3 % ; les souches résistantes (CMI > 2 µg/ml) sont très peu fréquentes : 0,6 % pour l'amoxicilline, 0,1 % pour le céfotaxime et aucune souche pour la ceftriaxone. Chez l'enfant, le taux de sensibilité diminuée (I+R) atteint en 2007 38,5 % pour la pénicilline, 16,7% pour l'amoxicilline, 10,2 % pour le céfotaxime (Fig. 2) et 3,1 % pour la ceftriaxone.

Figure 2 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant âgé de 2001 à 2007



Chez l'adulte, le taux de sensibilité diminuée (I+R) est de 32,9 % pour la pénicilline, 15,9 % pour l'amoxicilline, 7,0 % pour le céfotaxime (Fig. 3) et 2,8 % pour la ceftriaxone.

Figure 3 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2007



En 2007, la résistance à l'érythromycine est la plus fréquente, quelque soit l'âge et le type de prélèvement, avec 38,2 % de pneumocoques résistants en 2007 (40,9 % chez l'enfant, et 36,0 % chez l'adulte). Il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS<sub>B</sub> (qui touche l'ensemble des macrolides, lincosamides et streptogramine B), et la résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) ne concerne que 2 % des souches étudiées en 2007 (chez l'enfant comme chez l'adulte).

La résistance aux macrolides est la résistance la plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 81,6 % sont résistantes aux macrolides (chez l'enfant 84,7 %, chez l'adulte 78,8 %). C'est parmi les souches isolées d'otites moyennes aiguës (OMA) chez l'enfant que la résistance aux macrolides est la plus élevée (54 %). Dans les infections invasives, elle est de 33% chez l'enfant (Fig. 2) et de 36% chez l'adulte (Fig. 3). Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons Tn1545 ou Tn916 ou apparentés. La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins trois familles d'antibiotiques, concerne encore en 2007 31 % (n=562) de l'ensemble des souches étudiées et 69 % des souches non sensibles (*versus* 73 % en 2003). Près de 93 % (n=421) des souches multi-résistantes sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides (*vs.* 95 % en 2003).

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones pneumococques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes reste faible en 2007, inférieure à 1 %. Cependant parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine  $\leq$  2  $\mu\text{g/ml}$ , CMI de moxifloxacine  $\leq$  0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), 1 % ont acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Dans trois-quarts des cas, il existe au moins une résistance associée, et dans un cas sur deux, il s'agit d'une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines associée à la résistance aux macrolides. La plupart de ces souches ont été isolées au cours d'infections respiratoires bactériémiques chez l'adulte. Les souches isolées chez l'enfant ont dans la majorité des cas un phénotype « efflux », de bas niveau de résistance.

#### ➤ **Surveillance de la distribution des sérotypes dans les infections invasives**

Depuis 2001, les données de surveillance mettent en évidence une modification nette de la distribution des sérotypes, chez l'enfant âgé de moins de 2 ans mais aussi dans le reste de la population. Globalement, le sérotype 19A est devenu prédominant, suivi des sérotypes 1 et 7F. Mais la fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge.

##### Chez les enfants âgés de moins de 2 ans :

- Dans les méningites : tous les sérotypes vaccinaux à l'exception du 18C ont significativement diminué, voire n'ont pas été retrouvés (6B, 9V, 4). Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 19A est devenu nettement prédominant (23%), suivi des sérotypes 15B/C et 24F. Il est intéressant de noter que ces trois sérotypes représentent essentiellement des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. La diminution du sérotype 6A (apparenté au 6B) observée entre 2005 et 2006, ne s'est pas poursuivie en 2007.
- Dans les bactériémies : deux sérotypes ont augmenté de façon significative ( $p < 10^{-4}$ ) parmi les sérotypes non vaccinaux : 19A et 7F, qui prédominent en 2007 et représentent respectivement 33 % et 16 % des pneumocoques isolés dans ce groupe d'âge.
- Au total, dans les infections invasives, l'émergence de souches de sérotypes non vaccinaux de remplacement est principalement liée à celle des sérotypes :
  - 19A : augmentation de 106 %, de 3,0 en 2001/2002 à 6,3 cas / 100 000 en 2007) ;
  - 7F qui a encore progressé en 2007 dans les bactériémies, mais pas dans les méningites, plus 353 %, de 0,6 en 2001/2002 à 2,7 cas / 100 000 en 2007),
  - et 1 : augmentation de 101 %, de 0,7 en 2001/2002 à 1,3 cas / 100 000 en 2007).

En 2007, ces trois sérotypes représentaient respectivement 30%, 16% et 6% des cas chez les enfants âgés de moins de 2 ans tandis qu'aucun des sept sérotypes vaccinaux ne représentait plus de 5 % des cas (Fig. 4 à Fig. 7).

Figure 4 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant âgé de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=156), en 2003 (n=99), 2005 (n=78), et en 2007 (n=74)

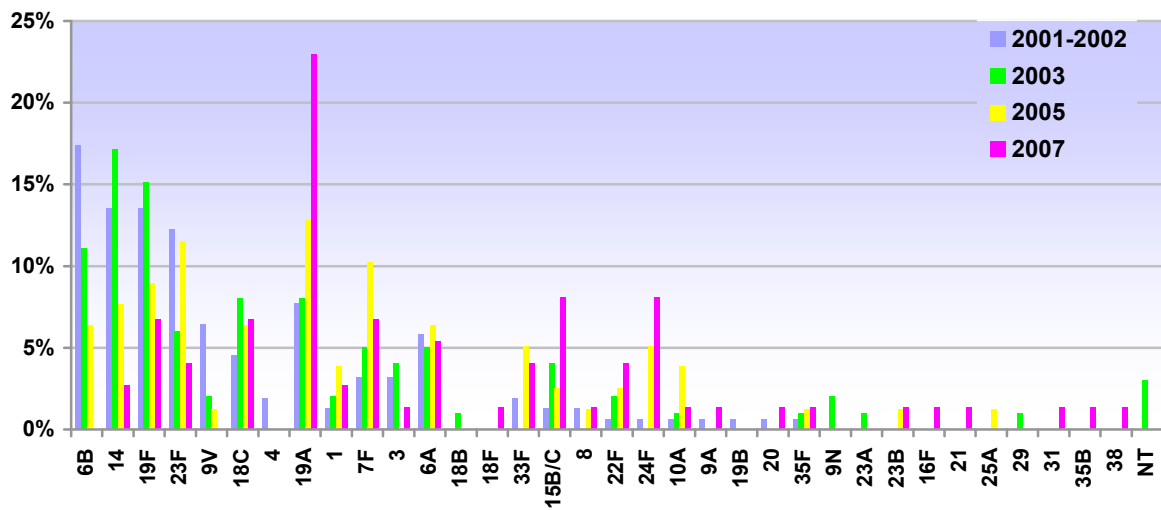


Figure 5 - Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotipe chez l'enfant âgé de moins de 2 ans entre 2001-2002 et 2007

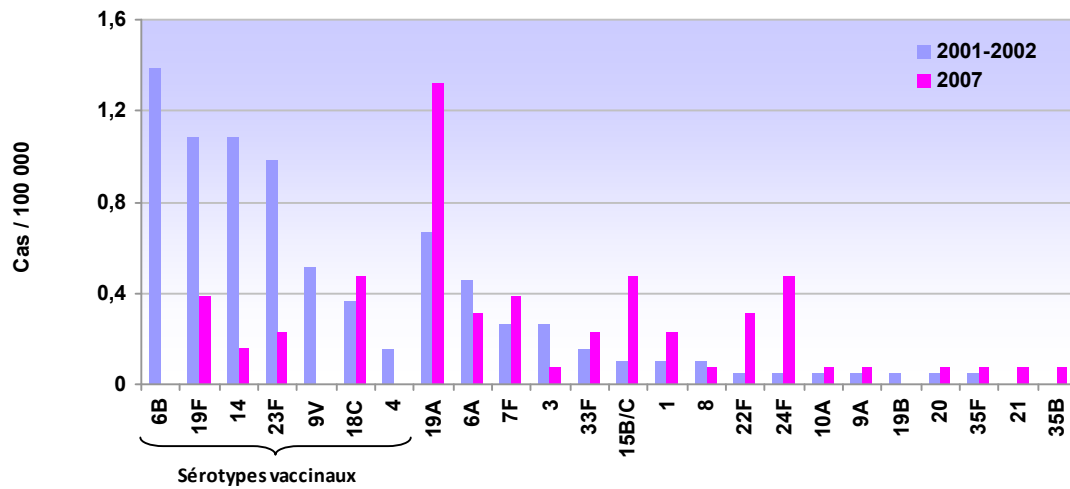




Figure 6 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant âgé de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=260), en 2003 (n=170), 2005 (n=143) et en 2007 (n=158)

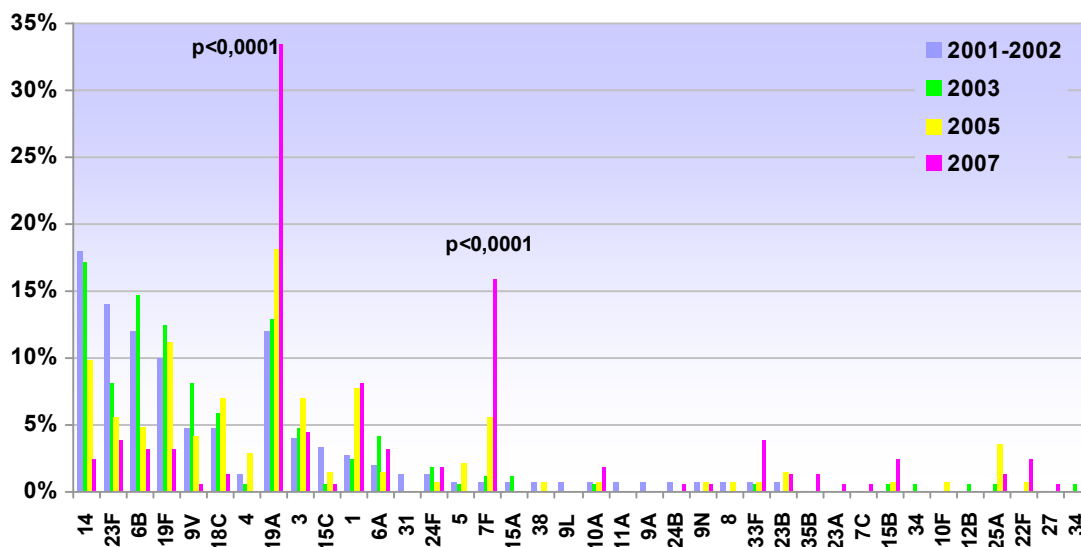
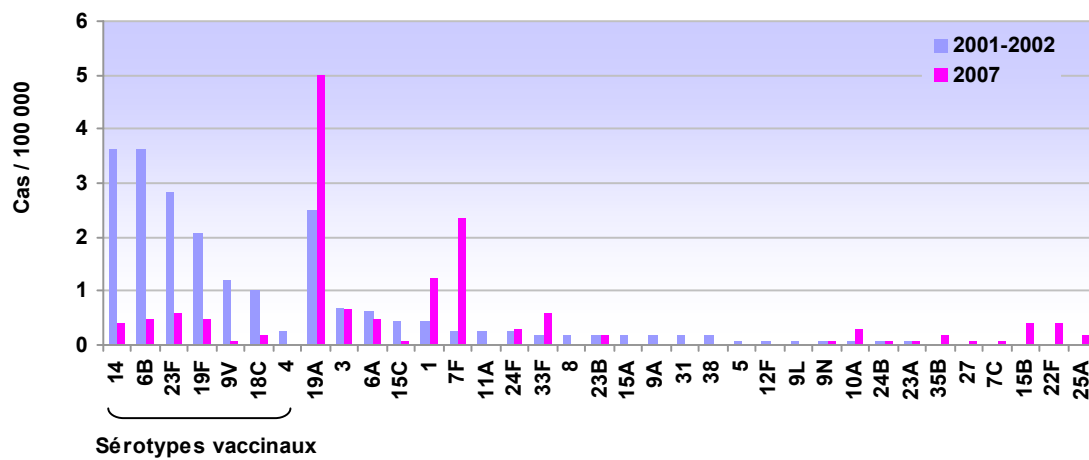


Figure 7 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotipe chez l'enfant âgé de moins de 2 ans entre 2001-2002 et 2007



### Chez les enfants âgés de 2 à 15 ans

- L'incidence des cas d'infections invasives à pneumocoque de sérotype non vaccinal a augmenté de 134 % de 2001-2002 à 2007 (0,52 en 2001/2002 à 1,21 cas pour 100 000 en 2007). Cette augmentation est due principalement à l'augmentation des bactériémies de sérotype 1. Ces bactériémies représentent 33% des cas chez les enfants âgés de 2 à 15 ans en 2007. Elles ont progressé de façon significative chez les enfants âgés de 24 à 59 mois, alors qu'elles sont stables mais toujours largement prédominantes chez les enfants âgés de 5 à 15 ans.

### Dans le reste de la population

- Chez les adolescents et adultes âgés de 16 à 64 ans, aucun sérotype ne représente plus de 10% des cas en 2007.
- La diminution significative des sérotypes 14, 6B, 23F et 9V, s'accompagne du maintien des sérotypes 1, 3 et 7F (sensibles aux bêta-lactamines) et de l'augmentation du sérotype 19A.
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, le sérotype 19A représente 14 % des cas en 2007, en augmentation de 58 % par rapport aux années 2001-2002 (de 2,7 à 4,2 cas /100 000). L'augmentation du nombre de cas de méningites à sérotype 3 observée en 2005 ne s'est pas poursuivie en 2007, mais le sérotype 3 reste l'un des principaux sérotypes des méningites chez l'adulte. Dans les bactériémies, les sérotypes vaccinaux 14, 9V, 23F et 6B ont significativement diminué par rapport à 2001-2002, ( $p < 0,0001$ ), tandis que les sérotypes 19A, 7F et 22F ont significativement progressé et sont devenus avec le sérotype 3, les sérotypes prédominants. (Fig. 8 à Fig. 11).

Figure 8 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=153), en 2003 (n=90), 2005 (n=100) et en 2007 (n=119).

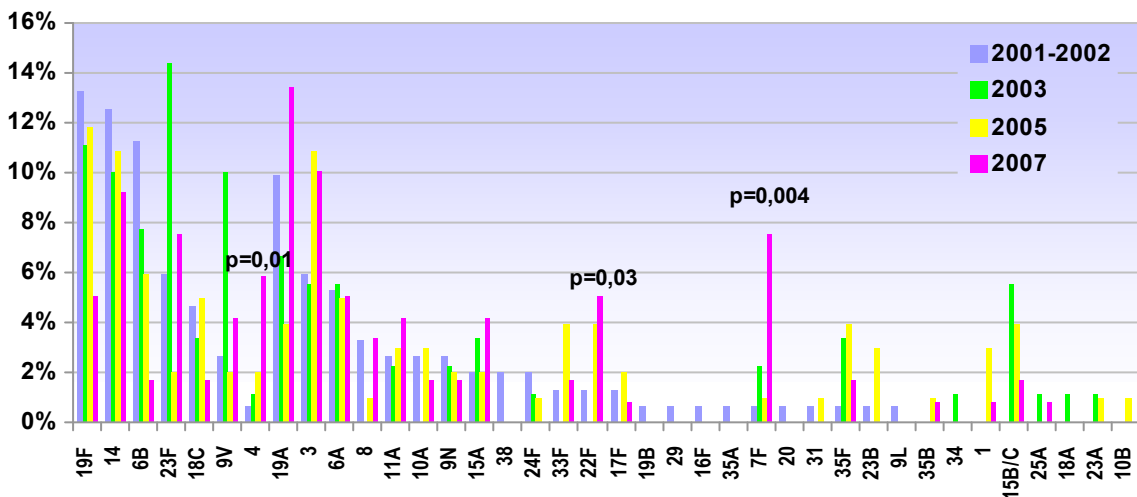


Figure 9 - Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'adulte âgé de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2007

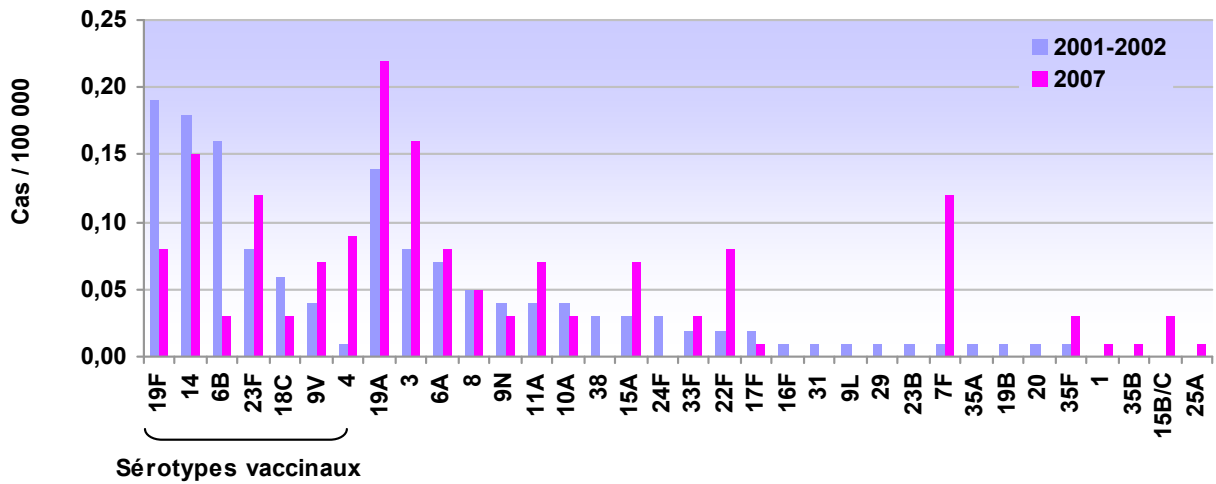


Figure 10 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=886), en 2003 (n=354), 2005 (n=258), et en 2007 (n=403)

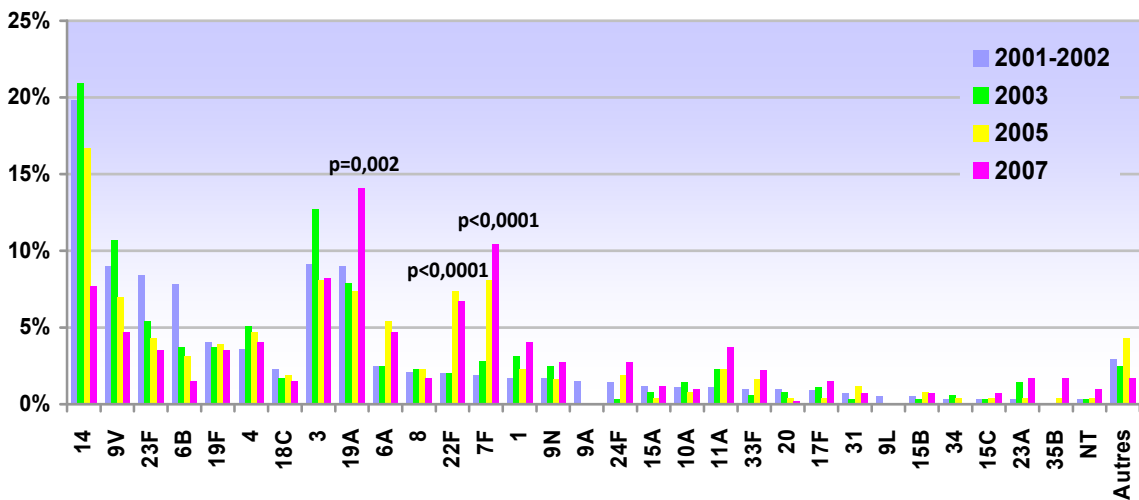
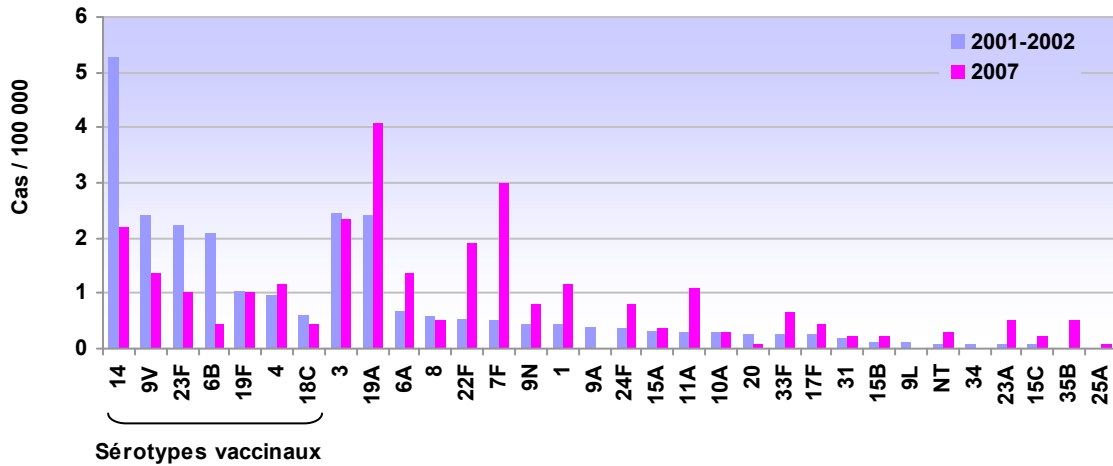


Figure 11 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'adulte âgé de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2007



Cette situation résulte probablement à la fois de la modification des sérotypes circulants dans la communauté par modification du portage chez les enfants âgés de moins de 2 ans sous la pression du vaccin PnC-7v (effet indirect), mais aussi de la pression antibiotique. A cela s'ajoutent vraisemblablement aussi des fluctuations ou « vagues séculaires » de certains sérotypes comme les sérotypes 1 ou 7F, favorisées par une faible immunité de la population vis-à-vis de ces sérotypes.

#### ➤ Couverture sérotypique

La couverture sérotypique du vaccin PnC-7v pour les pneumocoques isolés d'infections invasives est significativement plus basse que les années précédentes dans tous les groupes d'âges. Chez les enfants âgés de moins de 2 ans, elle est passée de 68% en 2001-2002 à 16 % en 2007. Ceci est en faveur d'un **effet direct** du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (PnC-7v). Chez l'adulte, une diminution significative des sérotypes vaccinaux est aussi observée en 2007 chez les personnes âgées entre 16-64 ans ( $p < 10^{-5}$ ), et celles âgées de plus de 64 ans ( $p = 0,003$ ), **effet indirect** (Fig. 12 & Tableau 1).

Figure 12 - Evolution de la couverture sérotypique du PnC-7v dans les infections invasives entre 2001-2002 et 2007 selon le groupe d'âge.

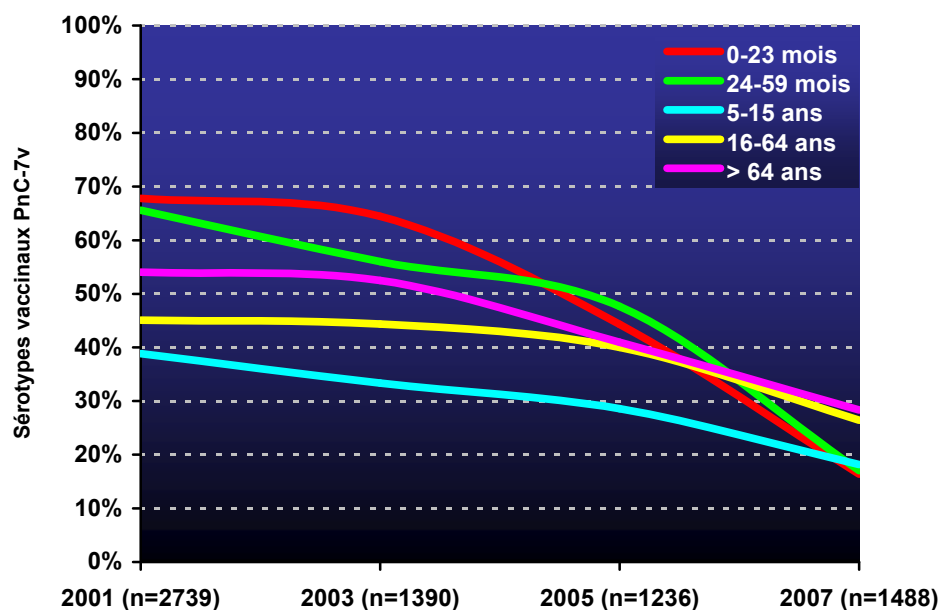


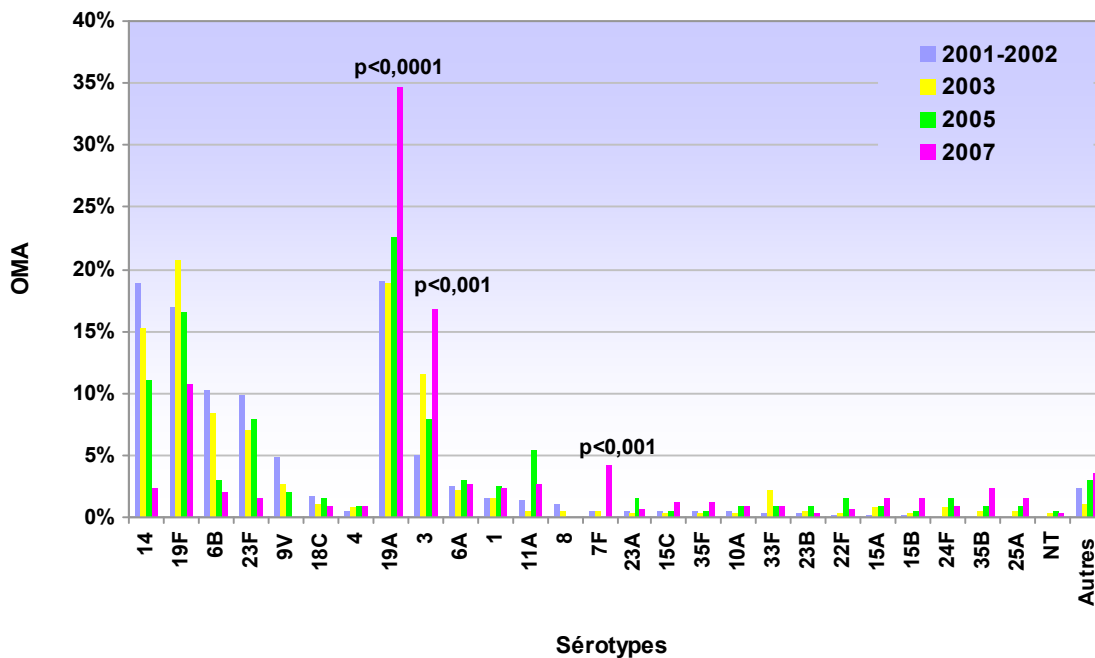
Tableau 1  
Couverture sérotypique des vaccins pneumococciques conjugués 7-valent (PnC-7v), 10-valent (PnC-10v) et 13-valent (PnC-13v) selon les groupes d'âge.

Groupe d'âge	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	n	PCV7	PCV10	PCV13	n	PCV7	PCV10	PCV13
0-23 mois	74	20,3 %	29,7 %	59,5%	158	14,6 %	38,6 %	79,7 %
24-59 mois	30	33,3 %	50,0 %	60,0%	116	12,1 %	52,6 %	76,7 %
5-15 ans	18	33,3 %	38,9 %	66,7%	93	16,1 %	78,5 %	81,7 %
16-64 ans	18	25,4 %	34,9 %	59,8%	288	27,1 %	53,1 %	70,5 %
>64 ans	11	35,3 %	43,7 %	72,3%	403	26,3 %	40,7 %	67,7 %
<b>Total</b>	<b>430</b>	<b>28,1 %</b>	<b>37,7 %</b>	<b>63,5%</b>	<b>1058</b>	<b>19,8 %</b>	<b>48,4 %</b>	<b>72,5 %</b>

### ➤ Otites moyennes aiguës de l'enfant (OMA)

Les sérotypes vaccinaux qui représentaient chacun au moins 5 % des prélèvements d'OMA en 2001-2002 ont significativement diminué ( $p < 0,001$ ) à l'exception du sérotype 19F. Les sérotypes 19A, 3 et 7F ont augmenté de façon significative. Le sérotype 19A est actuellement largement prédominant (35 %), suivi du sérotype 3 (17 %). Ces derniers représentent avec le sérotype vaccinal 19F plus de deux tiers des souches isolées d'OMA par paracentèse. Le sérotype 7F s'établit en 4<sup>ème</sup> position (4% des souches). (Fig. 13).

Figure 13 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'OMA chez l'enfant en 2001-2002 (n=658), en 2003 (n=372), 2005 (n=200), et en 2007 (n=308)

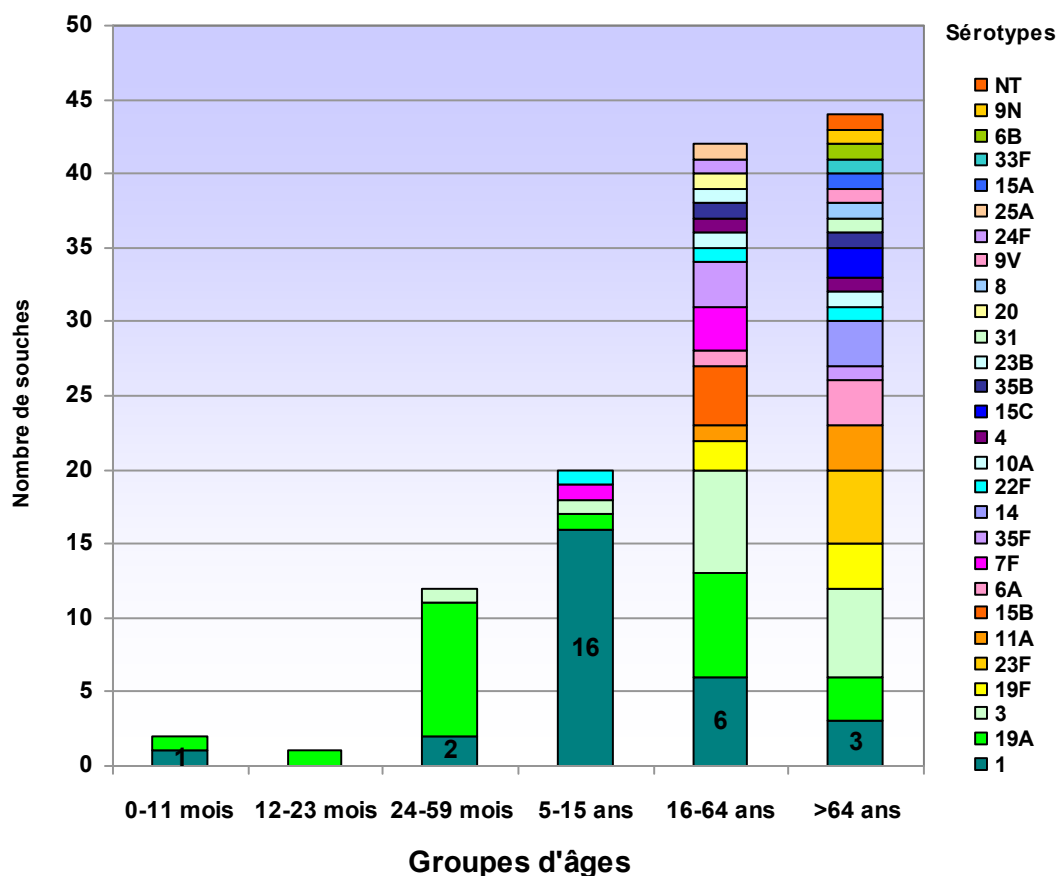


### ➤ Pleuro-pneumopathies

L'empyème pleural est une complication rare des pneumopathies communautaires. L'étiologie microbienne des pleuro-pneumopathies n'est documentée que dans un cas sur deux au moyen des méthodes conventionnelles car l'isolement bactérien, qui nécessite l'obtention de plusieurs millilitres de liquide pleural, est souvent rendu difficile par l'antibiothérapie instaurée, à juste titre, devant les signes d'atteinte pulmonaire qui ont précédé. En France, le pneumocoque est responsable d'au moins 2/3 des cas, *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* représentant les principales autres étiologies [10].

En raison de leur apparente augmentation en France et dans différents pays, en particulier chez l'enfant, [11,12], le réseau ORP-CNRP participe à la surveillance des pleuro-pneumopathies en collectant les souches de *S. pneumoniae* isolées de liquide pleural. Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=121 en 2007) sont survenus chez des adultes dans 86 cas (71 %) et des enfants dans 35 cas (29 %). Chez ces derniers, ce sont les enfants âgés de plus de 2 ans, et particulièrement ceux du groupe de 5 à 15 ans qui sont le plus concernés.

Figure 14 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux en 2007 par groupes d'âges



Seulement cinq sérotypes ont été isolés de liquides pleuraux chez l'enfant, alors que près de 30 l'ont été chez l'adulte. Chez l'enfant, le sérotype 1 représente à lui seul 53% des souches isolées (19/35). Il est intéressant de noter que les pleuro-pneumopathies à sérotype 1 sont survenues principalement après l'âge de 5 ans. Le deuxième sérotype nettement prédominant est le sérotype 19A (12/35 souches); ce sérotype apparaissait déjà prédominant en France avec d'une part, 41 % des souches de pleuro-pneumopathies entre 2001 et 2004 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, à Paris [11] et d'autre part, 27 % dans une étude nationale rétrospective en 2003-2004 [13]. Aucun des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'enfant n'est couvert par le vaccin conjugué 7-valent, et seuls 20 % le sont chez l'adulte. (Fig 14)

#### ➤ Résistance aux antibiotiques et sérotypes

Entre 2001-2002 et 2007, la modification de la distribution des sérotypes s'est accompagnée de la diminution du nombre de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline. En France, d'une façon générale, les sérotypes 19A, 19F, 14, 23F, 9V, 15A et 35B sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. La moitié des souches de sérotypes 6A, 24F et 6B sont sensibles aux bêta-lactamines. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 19A, 19F, 14, 9V ou 6B. Ces sérotypes sont retrouvés aussi bien au cours d'infections qu'en portage. A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline, comme par exemple : 1, 7F, 18C, 4 et 3. Ces sérotypes

sont responsables d'infections mais ne sont pratiquement jamais ou rarement retrouvés en colonisation.

Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, parmi les trois sérotypes principaux qui représentent 50 % des souches **invasives** en 2007, deux sont sensibles aux antibiotiques (1 et 7F) alors que le sérotype 19A est en 2007 le seul sérotype de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines dont la place est importante (Fig. 15 et 16).

Figure 15. Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'infections invasives chez l'enfant âgé de moins de 2 ans en 2001 – 2002 (n=403)

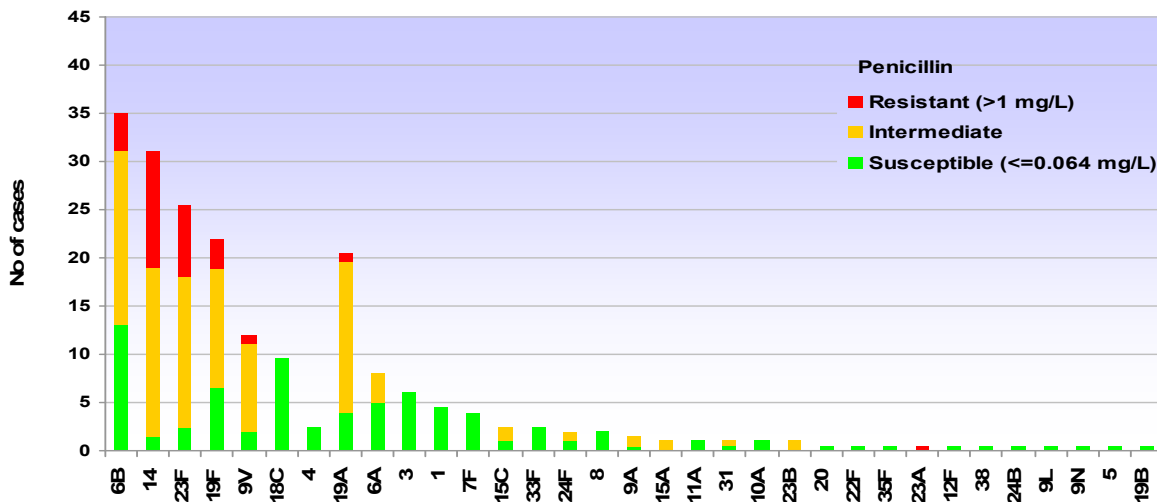
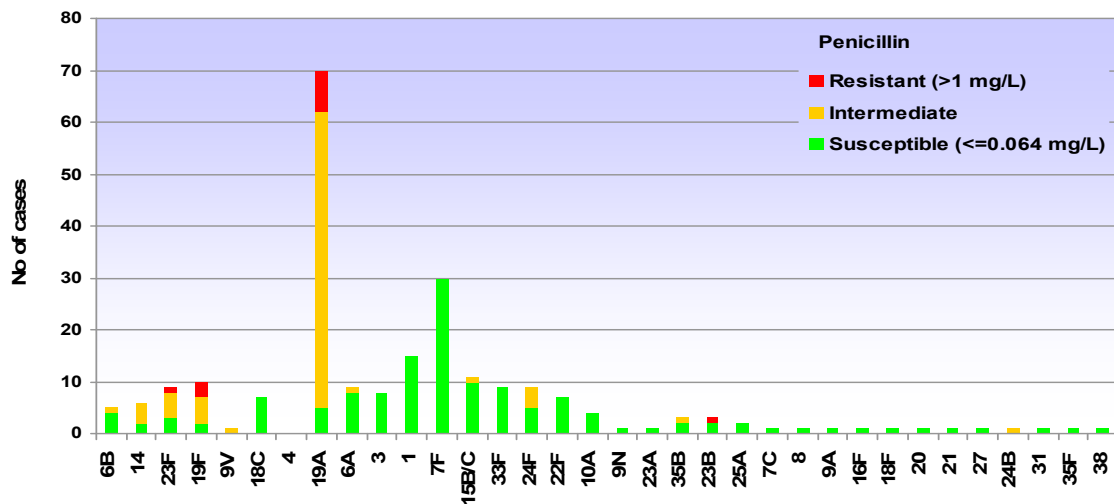


Figure 16 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'infections invasives chez l'enfant âgé de moins de 2 ans en 2007 (n=232)



Chez l'adulte, sept sérotypes représentent plus de la moitié des souches **invasives** : le sérotype 19A, majoritaire, puis les sérotypes 7F, 3, 1, 14, 22F et 4. Parmi ceux-ci, cinq sont sensibles aux bêta-lactamines. La proportion de souches de sensibilité



diminuée à la pénicilline est passée de 45 % en 2001-2002 à 33 % en 2007 (Figure 17 et Figure 18).

Figure 17. Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'infections invasives chez l'adulte en 2001 – 2002 (n=1904)

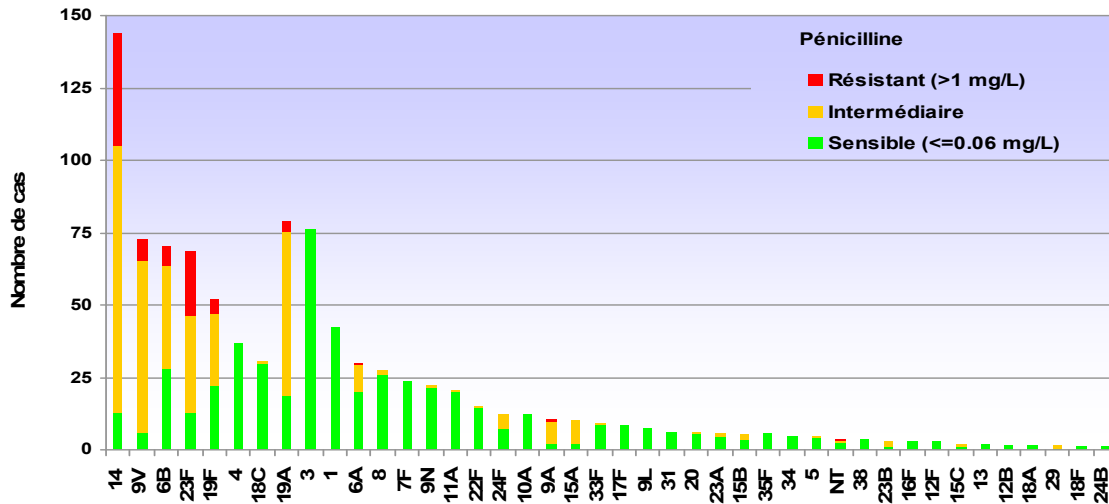
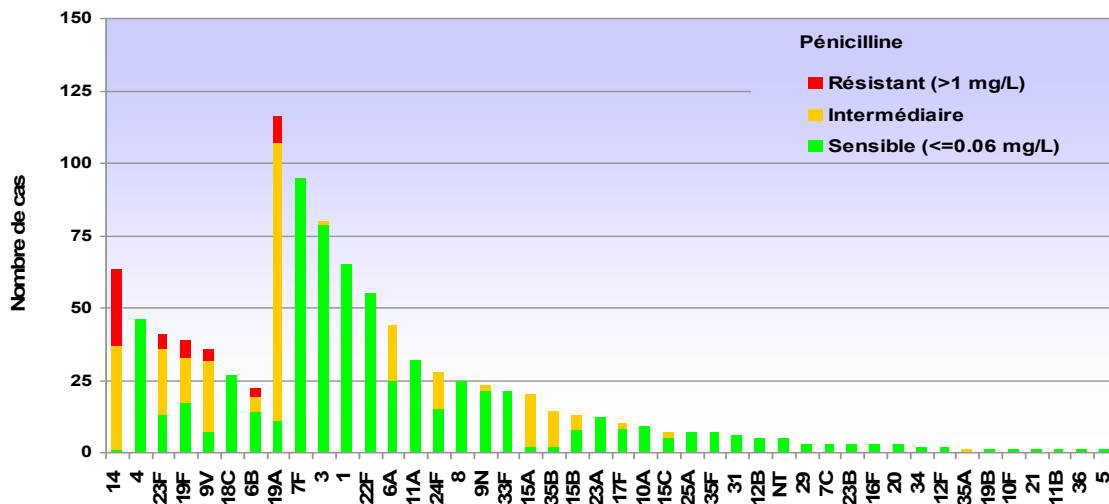


Figure 18. Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'infections invasives chez l'adulte en 2007 (n=999)



L'émergence de certains de ces sérotypes de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines à l'origine d'infections invasives a été rapportée : il s'agit des sérotypes 24F en Italie [14], 35B aux Etats-Unis [15], et 15B, 15C, 21, 33F et 35B en Israël [16].

De plus, l'incidence des infections invasives liées à certains clones de sérotype 19A, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines voire multi-résistants, a augmenté aux USA depuis 1999. Dans les régions américaines où la couverture vaccinale atteint 80% des enfants âgés de moins de 2 ans, ce sérotype est actuellement à l'origine de la majorité des infections invasives chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

Certains de ces clones pourraient résulter d'échanges capsulaires [17,18]. Ceci a été récemment démontré pour les souches 19A ST695 qui résultent d'un échange capsulaire entre une souche « receveuse » invasive, sensible aux antibiotiques et de sérotype 4, et une souche « donneuse » de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et de sérotype 19A. Lors de l'échange capsulaire, tout le locus codant pour la capsule 19A a été transféré ainsi que les deux régions flanquantes codant respectivement pour la PLP2x (qui était altérée) et la PLP1a (conservée) [19]. Un tel échange génétique confère un solide avantage car, en une seule étape, un pneumocoque peut échapper à l'immunité conférée par le vaccin conjugué et résister aux bêta-lactamines.

En France en 2007, la proportion de souches de sérotype non vaccinal 15A/B/C, 24F ou 35B est en augmentation. Ceci est également observé pour les souches de sérotype 33F, qui présentent la particularité d'être toutes sensibles à la pénicilline ( $CMI \leq 0,064 \mu\text{g/ml}$ ), mais pour la plupart résistantes à l'érythromycine. Ces sérotypes pourraient être de bons candidats au remplacement des sérotypes non vaccinaux, car ils ont l'« avantage » sur les autres sérotypes de posséder des gènes de résistance aux antibiotiques.

### 3. VACCIN PNEUMOCOCCIQUE 13-VALENT

#### 3.1 - Présentation du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

##### 3.1.1 - Composition

Le nouveau vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar13®) est composé de polysides de capsule de 6 sérotypes additionnels : 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A ajoutés à ceux des sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F déjà contenus dans le vaccin conjugué 7-valent.

Tous sont conjugués individuellement à la même protéine porteuse de l'anatoxine diphtérique (la protéine CRM197), selon le même procédé que le vaccin 7-valent.

Ces antigènes sont présents en quantité identique, 2,2µg par sérotype, à l'exception du 6B présent en quantité double, 4,4µg.

Il contient le même adjuvant (phosphate d'aluminium) que le vaccin 7-valent.

Le vaccin pneumococcique conjugué13-valent contient également du polysorbate 80.

##### 3.1.2 - Immunogénicité

➤ **Critères d'immunogénicité recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)**

L'immunogénicité des nouveaux vaccins conjugués pneumococciques a été établie selon une série de critères et des méthodes recommandées par l'OMS en 2005 à l'issue d'une méta-analyse de trois essais contrôlés et randomisés en aveugle d'efficacité clinique du Prevenar®. De plus, du fait de l'efficacité préventive du Prevenar®, l'OMS a proposé que le développement de nouveaux vaccins conjugués pneumococciques n'impliquent pas d'études d'efficacité clinique utilisant un placebo à titre de contrôle, mais uniquement des études d'immunogénicité comparatives à celle du Prevenar®, selon un schéma d'étude de non-infériorité.

Les critères OMS d'immunogénicité définissent des seuils d'efficacité vaccinale et comportent :

Des critères primaires incluant :

- **un taux d'anticorps de type IgG anti-polyosidiques supérieur au seuil de 0.35 µg/ml**, déterminé un mois après la fin des injections de primovaccination par un test ELISA standardisé et calibré permettant des comparaisons inter-sérotypes. Ce taux définit une efficacité protectrice identique pour tous les sérotypes. Ce critère est utilisable comme **critère primaire de non infériorité des nouveaux vaccins** par rapport au Prevenar® (la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence des taux protecteurs d'IgG anti-polysaccharide entre les deux vaccins doit être supérieure à -10 %). Ce critère ne définit qu'une protection contre les Infections Invasives à Pneumocoques (IIP) et ne constitue pas un critère de protection individuelle ;
- **l'activité fonctionnelle opsonisante** de ces anticorps (**OPA**) dont le titre est établi selon des tests validés mais dont l'absence de standard interne ne permet pas de comparaisons inter-sérotypes. Les titres OPA doivent être supérieurs ou égaux au 1:8 correspondant à des taux d'IgG de 0.20µg/ml exprimés en GMT. Ce titre  $\geq 1:8$  a pu être corrélé à l'efficacité protectrice pour certains sérotypes seulement. Ainsi les faibles titres d'anticorps vis-à-vis des sérotypes 19F and 6A du Prevenar® sont corrélés à une efficacité réduite. Il faut souligner que des corrélations entre titres ELISA et OPA ont pu être établies pour les sérotypes communs à ceux du Prevenar® mais non pour le Pvn13 ;
- **l'augmentation des taux d'IgG** (GMFR) induite par l'injection de rappel effectuée après primo-vaccination.

Des critères secondaires peuvent être retenus en cas d'échecs du critère primaire :

- marge de non-infériorité ;
- seuil ELISA à 0.15 µg/ml ;
- présence d'anticorps anti-OPA ;
- réponse Mémoire ;
- pourcentages de répondeurs.

➤ **Etudes d'immunogénicité**

Au total, l'immunogénicité et la tolérance ont été évaluées chez 4429 sujets nourrissons et 354 enfants âgés de 7 mois à 5 ans, ayant reçu au moins une dose de Prevenar 13®.

Douze études de Phase III ont été réalisées en double aveugle, dont sept comparatives avec Pvn7 :

- deux études pivots de non infériorité versus Pvn7 d'immunogénicité des nouveaux sérotypes réalisées aux USA (004) et en Allemagne (006) ;
- huit études des schémas d'immunisation, de rattrapage et d'associations vaccinales ;
- deux études d'équivalence du polysorbate et de Lots.

L'ensemble de ces études montrent que :

- le Pvn13 induit dans tous les schémas à trois doses de primo-vaccination (6-10-14 semaines, 2-3-4 mois et 2-4-6 mois) et après l'injection de rappel à 12 mois, une réponse immune contre les 13 sérotypes avec une réponse fonctionnelle opsonisante. La majorité des enfants recevant 3 doses en primo-vaccination atteignent des concentrations d'anticorps >0.35µg/ml (90,5-99,5 %) et des titres opsonisants  $\geq 1:8$  (84-100%), excepté pour certains sérotypes ;
- l'absence d'interférences avec les autres vaccins pédiatriques de routine (DTPca, ROR) co-administrés avec le 13vPnC.

Les études évaluant le schéma d'immunisation primaire en deux doses ont montré :

- **vis à vis des sérotypes communs** : des pourcentages équivalents d'enfants atteignant des concentrations d'IgG  $\geq 0.35$  µg/ml par rapport à un schéma à trois doses, ces réponses pouvant être affectées par l'âge à l'administration. Ces proportions sont notablement plus basses pour les sérotypes **6B** (28-58 % de répondeurs après deux doses contre 61-98.5% [études 009 et 501] après une troisième dose) et **23F** (56-69 % après deux doses contre 82-95 % [études 3000 et 501] après trois doses). Dans tous les cas, après l'injection de rappel à 1 an (étude 500), la réponse immunitaire pour chaque sérotype a satisfait l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité. De plus, l'étude 007 évaluant la primo-vaccination en deux doses (2, 4 mois) au Royaume Uni a montré que les pourcentages d'enfants ayant des titres OPA  $\geq 1:8$  après deux doses et avant le rappel apparaissaient comparables à ceux obtenus avec Prevenar ;
- **vis-à-vis des six sérotypes additionnels** : des pourcentages équivalent d'enfants atteignant des concentrations d'IgG  $\geq 0.35$  µg/ml par rapport à un schéma à trois doses. Cependant des réponses plus basses ont été détectées contre les sérotypes **3 et 6A**, bien que plus fortes que contre le 6B. Le pourcentage de répondeurs contre le sérotype 3 était de 74-93 % après deux doses, peu différent du taux obtenu après trois doses (63-99 %). Le pourcentage de répondeurs contre le sérotype 6A était de 79-86 % après deux doses contre 85-99% après trois doses. Les réponses OPA contre les six sérotypes additionnels montraient une très faible persistance de réponses immunes fonctionnelles avant rappel pour les sérotypes 1, 3, 5 et 19A (identiques à celles contre 18C et 19F), plus de 70 % restant cependant à des titres  $\geq 1:8$  pour six nouveaux sérotypes, sauf pour 19A (33 %). La dose de rappel augmentait les

### En conclusion

Une immunisation primaire avec deux doses de Prevenar 13 confère une immunogénicité satisfaisante avec 85 – 100% des enfants ayant des taux > 0.35 µg/ml contre les sérotypes communs sauf contre 6B et 23F, avec une immunogénicité du Pvn13 légèrement inférieure à celle du Pvn7, et 74 – 98 % contre tous les sérotypes nouveaux. Le critère de non-infériorité à 0.35µg/ml est rempli pour 12 des 13 sérotypes mais il faut souligner des titres plus faibles d'anticorps pour les sérotypes 1, 3, 5 and 19A.

De plus les critères secondaires sont tous remplis contre tous les sérotypes. Cependant le Critère OPA n'est pas atteint pour le sérotype 3 (mais sans perte de réponse). L'induction d'une réponse Mémoire est obtenue dans tous les cas sauf pour le sérotype 3. Il est impossible de conclure que ceci conduira à une efficacité suboptimale vis-à-vis des IIP de ces sérotypes.

Les études évaluant le rattrapage ont comporté trois groupes d'enfants ayant reçu :

- deux doses de 7 à 12 mois avec rappel de 12 à 16 mois ;
- deux doses de 12 à 24 mois ;
- une dose de 24 à 72 mois.

Les résultats ont montré des pourcentages d'enfants atteignant des taux d'IgG  $\geq 0.35$  µg/ml de 93 à 100% pour tous les sérotypes et pour les trois groupes, excepté pour le sérotype "14" dans le groupe le plus âgé (88 %). Les réponses vis-à-vis des sept sérotypes communs montraient que les sérotypes 3 et 23 F étaient les moins immunogènes, les réponses vis-à-vis des six sérotypes additionnels montraient des réponses plus fortes pour les sérotypes 7F et 19A. Les taux contre les divers sérotypes étaient similaires pour les trois groupes d'âge, mais plus faibles (excepté pour 19A) dans le groupe le plus âgé recevant une seule dose. Les taux GMCs étaient comparables à ceux obtenus après la troisième dose de primo-vaccination.

L'agence européenne du médicament (EMA) a considéré satisfaisants ces résultats et acceptables les recommandations de doses proposées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Pour les enfants non vaccinés âgés de 7 à 12 mois, le schéma recommande une troisième dose au cours de la seconde année jusqu'à ce que des données additionnelles soient disponibles. Ceci est contenu dans le RCP du vaccin.

Les études évaluant le remplacement du vaccin 7-valent par le vaccin 13-valent ont comporté :

- deux groupes recevant le même vaccin pendant la série primaire : soit 13v/13v, soit 7v/7v ;
- un groupe recevant 7vPnC en série primaire et 13vPnC en rappel (7v/13v).

Les résultats montrent que les pourcentages de répondeurs en taux IgG supérieurs à 0.35µg/ml étaient comparables entre les trois groupes, pour les sept sérotypes communs, les taux étant légèrement supérieurs dans le groupe 7v/7v. Pour les six sérotypes additionnels les réponses IgG et OPA étant significativement plus faibles pour les sérotypes 1, 5 et 6A dans le groupe 7v/13v comparé au groupe 13v/13v. De plus les réponses immunes contre le sérotype 3 étaient aussi faibles dans les deux groupes et comparable contre les sérotypes 7F and 19A. Les données d'immunogénicité de la permutation du 7vPnC au 13vPnC au cours de la primo vaccination ne sont pas suffisantes pour conforter les schémas 7v/7v/13v/13v et 7v/13v/13v. Les deux doses de 13vPnC pourraient résulter en une immunité protectrice insuffisante contre les six sérotypes additionnels.

Cependant une étude française portant sur 300 enfants ayant reçu une primo-vaccination complète par le vaccin 7-valent, a montré qu'une seule dose de rappel avec le vaccin 13-valent à l'âge de 12 mois confère une immunogénicité satisfaisante pour les sérotypes additionnels.

L'Agence européenne du médicament a conclu qu'une dose unique de 13vPnC peut être recommandée aux enfants ayant reçu une immunisation primaire avec du 7vPnC et aux enfants âgés de 2 à 5 ans (cf tableaux en Annexe).

#### En conclusion

Selon l'Agence Européenne du médicament dans son avis du 24 septembre 2009 : la réponse immunitaire a été considérée satisfaisante avec les schémas à deux doses et trois doses pour 12 des 13 sérotypes (excepté le sérotype 3), avec une réponse anamnesticque après rappel indiquant la présence d'une immunité mémoire. *Le Pvn13 procure une immunogénicité acceptable pour 10 des 13 sérotypes après deux doses d'immunisation primaire et remplit les critères d'immunogénicité après l'injection de rappel contre tous les sérotypes.* Le Pvn13 est cependant légèrement moins immunogène que le Prevenar®, en particulier par rapport à certains sérotypes (6B et 9V). La signification clinique de ces observations reste inconnue mais ne devrait probablement pas affecter l'efficacité du vaccin contre les sept sérotypes communs. Les réponses fonctionnelles restent faibles pour quatre des six sérotypes additionnels bien que la signification de faibles activités OPA pour un sérotype individuel ne soit pas connue. Ceci pourrait suggérer une efficacité réduite contre les infections invasives causées par ces sérotypes.

L'EMA a recommandé *d'inclure l'information d'une faible réponse immune fonctionnelle contre les sérotypes 1, 3 et 5 dans la rubrique 4.4 des RCP.*

*La firme a accepté de surveiller la persistance à long terme de l'immunogénicité après la dose rappel. Ces programmes de surveillance évalueront l'efficacité des deux schémas deux+un et trois+un contre les IIP, pneumonies, et otites moyennes.*

#### **3.1.3 - Données de tolérance du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent**

La tolérance du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées.

##### ➤ **Réactions locales**

Des différences statistiquement significatives dans l'incidence des réactions locales ont été observées entre les deux groupes :

- une induration et un érythème d'intensité modérée étaient plus fréquemment rapportés dans le groupe 13vPnC par rapport au groupe 7vPnC ;
- une sensibilité douloureuse au point injection interférant avec les mouvements des membres était plus fréquemment rapportée dans le groupe 7vPnC par rapport au groupe 13vPnC.

Une augmentation des réactions au site d'injection a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois (dans le cadre d'un rappel) par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primo-vaccination par le vaccin 13vPnC.

##### ➤ **Réactions systémiques**

L'analyse des données montre que les réactions suivantes ont été rapportées avec une fréquence similaire entre les deux groupes 13vPnC et 7PnC (Tableau 2).

Les résultats de la méta-analyse n'ont pas montré de différences statistiquement significative dans la fréquence des événements systémiques (hors la fièvre) entre les deux groupes sauf pour les cas de troubles du sommeil/diminution rapportés plus fréquemment dans le groupe 13-valent.

Une fièvre (>38°C) a été rapportée chez 24,4 % à 38,4 % des enfants après primo-vaccination. Les réactions fébriles étaient plus fréquemment rapportées chez les

enfants plus âgés (fièvre >38°C-<39°C chez 41,1% des enfants ayant reçu le vaccin 13vPnC et chez 48,2 % de ceux ayant reçu le vaccin 7vPnC).  
L'incidence de cas de fièvre sévère (>40,0°C) était limitée quel que soit le vaccin, la dose et l'âge.

Tableau 2

Nourrissons ayant rapporté des événements systémiques, fièvre et traitements antipyrétiques (sur la base des 12 études réalisées chez le nourrisson)

	Dose 1 <sup>a</sup>			Dose 2 <sup>a</sup>			Dose 3			"Toddler" <sup>b</sup>		
	13vPn n(%)	7vPn	p- value	13vPn	7vPn	p- value	13vPn	7vPn	p- value	13vPn	7vPn	p- value
<b>Perte d'appétit</b>												
N	3767	2094		3261	1782		2710	1303		1132	747	
	1446 (38.4)	778 (37.2)	0.354	1233 (37.8)	731 (41.09)	0.697	992 (36.6)	497 (38.1)	0.924	478 (42.2)	375 (50.2)	0.387
<b>Irritabilité</b>												
N	4022	2215		3606	1969		3024	1480		1283	873	
	2782 (69.2)	1415 (63.9)	0.114	2480 (68.8)	1341 (68.1)	0.443	1873 (61.9)	897 (60.6)	0.249	814 (63.4)	608 (69.6)	0.217
<b>Troubles du sommeil (augmentation)</b>												
N	3959	2188		3379	1852		2731	1323		1114	748	
	2334 (59.0)	1257 (57.4)	0.918	1719 (50.9)	948 (51.1)	0.729	1125 (41.2)	539 (40.7)	0.605	476 (42.7)	391 (52.3)	0.508
<b>Troubles du sommeil (diminution)</b>												
N	3709	2068		3222	1754		2580	1253		1103	721	
	1351 (36.4)	693 (33.5)	0.027	1138 (35.3)	613 (34.9)	0.658	916 (34.0)	420 (32.8)	0.496	323 (30.1)	221 (43.2)	0.870
<b>Fièvre</b>												
N	3594	1998		3110	1718		2580	1253		1103	721	
Toute	897 (25.0)	487 (24.4)	0-013	1002 (32.2)	659 (38.4)	0.370	7171 (27.8)	406 (32.4)	0.359	474 (43.0)	359 (49.8)	0.472
≥38°C et ≤ 39°C	863 (25.0)	470 (23.5)	0.029	951 (30.7)	637 (37.3)	0.173	687 (26.8)	391 (31.3)	0.401	448 (41.1)	343 (48.2)	0.602
>39°C et≥ 40°C	50 (1.5)	24 (1.2)	0.626	85 (3.0)	46 (2.9)	0.181	70 (2.9)	30(2.6)	0.452	62 (6.6)	48 (8.3)	0.895
>40°	1 (0.0)	4 (0.2)	0.002	3 (0.1)	2(0.1)	0.987	4(0.2)	2(0.2)	0.959	3(0.3)	1(0.2)	0.605
<b>Traitements antipyrétiques</b>												
N	3983	2159		3579	1934		2998	1448		1191	827	
Traitement	1758 (45.9)	967 (45.9)	0.345	1683 49.8	1025 (55.3)	0.408	1308 (46.1)	720 (51.9)	0.054	490 (43.0)	390 (50.4)	0.553
Prophylaxie	1805 (46.5)	971 (46.0)	0.428	1686 (48,9)	944 (50.9)	0.252	1347 (47.1)	708 (51.1)	0.134	404 (36.1)	353 (46.5)	0.244

Période de suivi 4 jours après chaque dose pour toutes les études sauf pour les études 033 (phase 1=15 jours, phase 2=8 jours), 004 et 3005 (7 jours)

a. Données incluant les 12 études réalisées chez le nourrisson

b. Données incluant les 6 études réalisées chez l'enfant en bas âge ("Toddlers") : études 003, 004, 006, 009, 500, and 501

### Certains effets indésirables ont été plus particulièrement étudiés

- *Rash* : chez les nourrissons, l'incidence des rash était similaire entre le deux groupes : 2,7 % dans le groupe 13vPnC et 2,8% groupe 7vPnC, et chez les enfants en bas âge : 0,5 % dans le groupe 13vPnC et 1,6 % dans le groupe 7vPnC. Aucun cas grave n'a été rapporté et seuls deux sujets dans le groupe 7vPnC ont arrêté l'étude pour cause de rash.
- *Urticaire* : chez les nourrissons, des cas d'urticaire ont été rapportés chez 0,4 % dans le groupe 13vPnC et chez 0,5 % dans le groupe 7vPnC et chez les enfants de bas âge chez 0,1 % des sujets dans les deux groupes. Seuls deux cas (~0,045 %) chez des nourrissons dans le groupe 13vPnC ont été considérés comme liés au vaccin par l'investigateur. Quinze cas d'urticaire confirmés par l'investigateur ont été rapportés dans le groupe Prevenar 13® *versus* deux cas dans le groupe Prevenar dans une étude (3005 avec Prevenar® 13, trois lots testés n= 1466 vs Prevenar n= 246) où les cas d'urticaire faisaient l'objet d'un recueil spécifique (questionnaire).
- *Effets indésirables considérés comme liés au vaccin* : chez les nourrissons, des effets indésirables considérés comme liés au vaccin par l'investigateur ont été rapportés chez 3,9 % dans le groupe 13vPnC et 4,3 % dans le groupe 7vPnC, et chez les enfants bas âge 1,6 % groupe 13vPnC et 2,8 % groupe 7vPnC. Il s'agissait le plus souvent de troubles généraux et de réactions au site d'injection, de troubles gastro-intestinaux (le plus souvent diarrhées et vomissement), de cris et agitation.
- *Effets indésirables graves/décès/autres effets indésirables significatifs* : quatre décès ont été rapportés attribuables à une mort subite du nourrisson, trois dans le bras 13-valent (trois jours post dose 2, 14 jours post dose 1 et 76 jours post dose 3), un dans le bras 7-valent (13 post dose 1). Le nombre observé de décès dans le programme clinique était en adéquation avec l'incidence attendue de cas de mort subite du nourrisson selon les données en population générale. Des effets indésirables graves considérés comme liés au vaccin ont été rapportés chez 13 sujets (sept dans le groupe 13vPnC et six dans le groupe 7vPnC). (Tableau 3)



Tableau 3

Effets indésirables graves jugés comme imputables au vaccin par l'investigateur (sur la base des 12 études réalisées chez le nourrisson)

Etude	Sujet	Terme MedrDra	Vaccin administré	Dernière dose	Jour depuis la dernière dose	Durée (jours)	Sévérité <sup>a</sup>	Relation
6096004	000160	Néphroblastome	7vPnC	Dose 3	117	C	MPV	Oui
6096004	002269	<i>Febrile convulsion</i> Convulsion fébrile	13vPnC	Dose 2	4	1	LE	Oui
6096004	002269	<i>Pyrexia</i> Fièvre	13vPnC	Dose 2	4	5	MO	Oui
6096006	000244	<i>Febrile convulsion</i> Convulsion fébrile	7vPnC	Toddler dose	1	3	MO	Oui
6096009	000420	<i>Bronchitis</i> Bronchite	13vPnC	Dose 3	2	6	MO	Oui
60963000	000812	<i>Crying</i> Pleurs	13vPnC	Dose 1	1	1	LE	Oui
60963005	000107	<i>SIDS<sup>c</sup></i> Mort subite du nourrisson	7vPnC	Dose 1	13	1	MPV	Oui
60963005	002857	<i>Allergy to vaccine</i> Allergie au vaccin	13vPnC	Dose 2	1	8	LE	Oui
60963005	004255	<i>Bronchiolitis</i> Bronchiolite	13vPnC	Dose 3	1	13	SE	Oui
60963005	004275	<i>Pyrexia</i> Fièvre	13vPnC	Dose 2	8	3	SE	Oui
6096500	001824	<i>Infantile spasms</i> Spasmes infantiles	7vPnC	Dose 2	38	C	SE	Oui
6096501	000205	<i>Pyrexia</i> Fièvre	7vPnC	Dose 3	2	6	MO	Oui
6096501	001430	<i>Febrile convulsions</i> Convulsion fébrile	7vPnC	Dose 3	2	2	SE	Oui

C = Toujours en cours

<sup>a</sup> Légère (LE), modérée (MO), sévère (SE), ou menaçant le pronostic vital (MPV)

<sup>b</sup> *Based on investigator assessment* - Basé sur l'évaluation de l'investigateur

○ *Effets indésirables d'intérêt clinique* : l'anémie et les troubles du système immunitaire, ont été plus étroitement évalués en raison de différences numérique entre les deux groupes ou d'événements déjà observés avec le vaccin Prevenar® ou d'autres vaccins (wheezing, apnée).

- *Anémie* : au cours de la primo-vaccination, un nombre de cas plus élevé d'anémie a été rapporté dans le groupe 13vPnC (30) par rapport au groupe 7vPnC (9). Cependant il a été conclu que la fréquence n'était pas élevée (<1 %). Seul un cas a été considéré par l'investigateur comme lié au vaccin (13vPnC). Les cas rapportés d'anémie feront l'objet d'une surveillance étroite ;

- *Troubles du système immunitaire* : après administration de la deuxième dose, l'incidence des troubles du système immunitaire était plus élevée dans le groupe 13vPnC (12 sujets, 0,3 %) que dans le groupe 7vPnC (0 sujet). Seul un effet a été considéré par l'investigateur comme lié au vaccin (allergie, 13vPnC) ;
- *Wheezing* : une étude observationnelle de surveillance après mise sur le marché chez des enfants vaccinés avec Prevenar® avait montré une augmentation de l'incidence d'hospitalisation pour des conditions recueillies sous le terme de "diagnostic de wheezing" par rapport à un groupe contrôle. Des analyses complémentaires ainsi qu'un suivi à long terme d'une étude d'efficacité à large échelle n'avaient pas confirmé ces résultats. L'incidence globale de diagnostic lié à un wheezing ou asthme était, en primo-vaccination de 2,9 % dans le groupe 13vPnC et 2,4 % dans le groupe 7vPnC. Quand les termes de "bronchiolite" et "bronchite" étaient ajoutés, l'incidence globale en primo-vaccination était de 13.9% dans le groupe 13vPnC et 13.2% dans le groupe 7vPnC. En ajoutant, les infections à VRS l'incidence globale en primo-vaccination était de 15,1 % pour 13vPnC et 14,0 % pour 7vPnC. L'incidence de "diagnostic de wheezing" était similaire entre les deux groupes 13vPnC et 7vPnC ;
- *Apnée* : des cas d'apnée ont été rapportés chez trois sujets (0,07 %) dans le groupe 13vPnC et chez trois sujets (0,12 %) dans le groupe 7vPnC. Ces cas ont été graves chez trois sujets dans le groupe 13vPnC et chez un sujet dans le groupe 7vPnC. Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au vaccin ou à la prématurité ;
- *Convulsion* : les convulsions ont été rapportées à une fréquence similaire dans les deux groupes ;
- *Lymphadénopathie* : une lymphadénopathie localisée à la région du « site d'injection » a été identifiée comme un effet indésirable associée à Prevenar®. Au cours des études 13vPnC chez les nourrissons, peu de sujets ont rapporté des événements indésirables tels que lymphadénopathie ou lymphadénite dans les deux groupes ;
- *Réaction d'hypersensibilité* : des réactions d'hypersensibilité ont été identifiées comme effet indésirable associé à Prevenar® sur la base de rapports de surveillance après commercialisation. Il n'y a pas eu de cas rapportés d'œdème de la face dans les essais 13vPnC. Il n'a pas été mis en évidence d'association temporaire entre le vaccin et les cas rapportés d'hypersensibilité, de dyspnée, et de bronchospasme.

➤ **Au total**

Les données de tolérance comprennent 6929 sujets randomisés dans 12 études chez des nourrissons : 4458 ayant reçu le vaccin 13vPnC et 2471 le vaccin 7vPnC. Une étude a inclus 354 enfants âgés de 6 mois à 5 ans dans le cadre d'un rattrapage

Les résultats d'une méta-analyse ont montré que le profil de tolérance locale du vaccin 13vPnC était comparable à celui du vaccin 7vPnC. Les différences significatives étaient minimales.

## **3.2 - Modélisation épidémiologique de l'impact du vaccin PCV13 sur la fréquence des infections invasives (méningites et bactériémies) à pneumocoque**

### **3.2.1 - Présentation et objectif de la modélisation**

L'objectif de la modélisation est d'évaluer l'impact épidémiologique de l'introduction du vaccin PCV13 en substitution au vaccin PCV7 sur l'évolution future des infections invasives à pneumocoques en France.

L'échelle temporelle de projection est de cinq années, de 2010 à 2014.

La modélisation estime le nombre de cas de méningites et d'infections bactériémiques à pneumocoques supplémentaires évités par le PCV13 par rapport à la situation où la vaccination par le PCV7 est maintenue :

- dans la population cible de la vaccination, les enfants âgés de moins de 2 ans (effet direct) ;
- dans les autres tranches d'âge (effet indirect).

La vaccination par le PCV7 a été associée en France à une baisse de l'incidence des infections invasives à pneumocoques dues aux sérotypes 7-valent dans le groupe cible ainsi que dans les autres tranches d'âge. De plus un remplacement significatif a été observé : les cas de sérotypes non couverts par le PCV7 se sont partiellement substitués aux cas de sérotypes couverts par le PCV7 et sont à l'origine de la hausse de l'incidence des IIP de sérotypes non couverts par le PCV7 dans le groupe cible et dans les autres tranches d'âge.

Afin de prendre en compte les effets directs et indirects du vaccin PCV13 ainsi que l'impact du remplacement des sérotypes non vaccinaux, la modélisation réalisée a consisté à projeter l'évolution future de l'incidence des méningites et bactériémies en s'appuyant sur les données d'impact de la vaccination par le PCV7 observées en France entre 2001 et 2007.

### **3.2.2 - Les hypothèses de modélisation**

L'incidence des cas d'IIP appartenant à trois groupes de sérotypes évolue en parallèle, en fonction de la couverture vaccinale et du délai écoulé depuis l'introduction de la vaccination. Ces trois groupes de sérotypes sont :

- les cas dus aux 7 sérotypes communs aux deux vaccins PCV7 et PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F (7-valent) ;
- les cas dus aux six sérotypes additionnels du vaccin PCV13: 1, 3, 5, 6A, 19A, 7F (6-valent additionnels) ;
- les cas dus aux autres sérotypes.

Deux scénarios d'évolution ont été distingués. Ces scénarios diffèrent par l'augmentation des cas d'infections invasives à pneumocoque de sérotypes non couverts par le vaccin PCV13 ou PCV7 ont été distingués. A chaque scénario correspond une situation de référence de maintien de la vaccination par le PCV7 jusqu'en 2014 correspondant aux mêmes hypothèses d'augmentation des cas non couverts par le vaccin PCV7.

#### **➤ Hypothèses communes aux deux scénarios envisagés**

##### Efficacité du PCV13 sur les cas de sérotypes vaccinaux

L'efficacité du PCV13 vis à vis des IIP dus aux sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV13 est :

- pour les sept sérotypes communs : non inférieure à celle des sept sérotypes contenus dans le vaccin initialement introduit PCV7 ;
- pour les six sérotypes additionnels: équivalente à celle des sept sérotypes contenus dans le vaccin initialement introduit PCV7.

### Couverture vaccinale

- la couverture vaccinale de la primo-vaccination par le PCV7 à 12 mois progresse de 73 % en 2007 (couverture vaccinale pour une primo-vaccination complète à 12 mois, Source : estimation InVS à partir des données de remboursement de l'échantillon des assurés sociaux de la CNAMTS) à 85 % en 2009 ;
- la couverture vaccinale du PCV13 est identique dès son introduction en 2010 à celle atteinte par le PCV7, de 85 %.

### Evolution des cas d'IIP de sérotypes vaccinaux

La diminution relative des cas d'IIP de sérotypes vaccinaux est proportionnelle à l'augmentation de la couverture vaccinale et estimée par le ratio de l'évolution relative de l'incidence des cas dus aux sérotypes 7-valent entre 2001-2002 et 2007 rapportée à la différence de taux de couvertures vaccinale entre 2001-2002 et 2007. L'évolution relative a été calculée pour les cas de méningites à pneumocoques et les cas de bactériémies à pneumocoques pour chaque tranche d'âge.

#### ➤ **Hypothèses d'évolution des cas de sérotypes non vaccinaux**

Deux estimations ont été envisagées dans deux scénarios :

Scénario 1 « pessimiste » où les sérotypes non couverts par le vaccin poursuivent une augmentation selon une tendance linéaire en fonction du nombre d'années écoulées depuis l'introduction du vaccin jusqu'en 2012 où leur incidence se stabilise.

Scénario 2 « optimiste » où les sérotypes non couverts par le vaccin poursuivent une augmentation selon une tendance log-linéaire en fonction du nombre d'années écoulées depuis l'introduction du vaccin jusqu'en 2014 où leur incidence se stabilise.

Les paramètres des tendances linéaires et log-linéaires utilisées pour la projection de l'évolution de l'incidence des cas de méningites et de bactériémies à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux ont été estimés par un ajustement des deux modèles aux des données d'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoques observées entre 2001-2002 et 2007 (données Epibac et CNRP) pour chaque tranche d'âge.

Les hypothèses d'évolution des cas d'IIP sont résumées dans le tableau 4 pour le scénario 1 et le tableau 5 pour le scénario 2.

Tableau 4

Scénario 1, augmentation des cas d'IIP non couverts par le PCV7 ou le PCV13 selon une tendance linéaire jusqu'en 2012

<b>Situation de référence 1 : Maintien du PCV7</b>			
	<b>2008-2009</b>	<b>2010-2011</b>	<b>2012-2014</b>
<b>7 ST PCV7</b>	Poursuite de l'évolution, proportionnelle à CV	Pas d'évolution	
<b>6 additionnels PCV13</b>	Poursuite de l'évolution selon une tendance linéaire en fonction du temps		Pas d'évolution
<b>Autres ST</b>	Poursuite de l'évolution selon une tendance linéaire en fonction du temps		Pas d'évolution
<b>Introduction du PCV13 en 2010</b>			
	<b>2008-2009</b>	<b>2010-2011</b>	<b>2012-2014</b>
<b>7 ST PCV7</b>	Poursuite de l'évolution, proportionnelle à CV	Pas d'évolution	
<b>6 additionnels PCV13</b>	Poursuite de l'évolution selon une tendance linéaire en fonction du temps	Evolution identique à celle des 7 ST PCV7 entre 2001-2002 et 2007, proportionnelle à la CV	Pas d'évolution
<b>Autres ST</b>	Poursuite de l'évolution selon une tendance linéaire en fonction du temps	Evolution identique à celle des ST non couverts par le PCV7, selon une tendance linéaire en fonction du temps	Pas d'évolution

Tableau 5

Scénario 2, augmentation des cas d'IIP non couverts par le PCV7 ou le PCV13 selon une tendance log-linéaire jusqu'en 2014

<b>Situation de référence 2 : Maintien du PCV7</b>			
	<b>2008-2009</b>	<b>2010-2011</b>	<b>2012-2014</b>
<b>7 ST PCV7</b>	Poursuite de l'évolution, proportionnelle à CV	Pas d'évolution	
<b>6 additionnels PCV13</b>	Poursuite de l'évolution selon une tendance log-linéaire en fonction du temps		
<b>Autres ST</b>	Poursuite de l'évolution selon une tendance log-linéaire en fonction du temps		
<b>Introduction du PCV13 en 2010</b>			
	<b>2008-2009</b>	<b>2010-2011</b>	<b>2012-2014</b>
<b>7 ST PCV7</b>	Poursuite de l'évolution, proportionnelle à CV	Pas d'évolution	
<b>6 additionnels PCV13</b>	Poursuite de l'évolution selon une tendance log-linéaire en fonction du temps	Evolution identique à celle des 7 ST PCV7 entre 2001-2002 et 2007, proportionnelle à la CV	Pas d'évolution
<b>Autres ST</b>	Poursuite de l'évolution selon une tendance log-linéaire en fonction du temps		

### 3.2.3 - Résultats

#### ➤ Scénario 1

Dans ce scénario, le maintien du PCV7 entrainerait une augmentation du nombre de cas de méningites à pneumocoques chez les enfants âgés de moins de 2 ans et dans les autres groupes d'âge du fait d'un effet important du remplacement. Le nombre de cas (et l'incidence) chez les enfants âgés de moins de 2 ans reste cependant inférieur à celui observé en 2001-2002 avant l'introduction du PCV7 (132 cas de méningite en 2014 versus 153 cas de méningite en 2001-2002 et 367 cas de bactériémies en 2014 versus 416 cas de bactériémies en 2007).

L'introduction du PCV13 permettrait d'éviter 67 cas de méningites à pneumocoques et 190 cas de bactériémies à pneumocoques supplémentaires par an chez les enfants âgés de moins de 2 ans en 2014, soit 51 % et 52 % des cas respectivement ; 113 cas de méningites à pneumocoques et 1351 cas de bactériémies à pneumocoques supplémentaires seraient également évités dans les autres groupes d'âge soit 16 % et 18 % des cas respectivement. Le nombre total de cas de méningites et de bactériémies à pneumocoques serait inférieur à celui observé en 2007 (645 cas de méningites en 2014 *versus* 738 cas de méningites en 2007 et 6475 cas de bactériémies en 2014 *versus* 7116 cas de bactériémies en 2007).

Tous âges confondus, 180 (22 %) cas de méningites et 1540 (19 %) cas de bactériémies à pneumocoques supplémentaires seraient évités chaque année. (Tableaux 6 & 7)

Tableau 6  
Nombre de cas de méningites à pneumocoques évitées par rapport au maintien du PCV7, Scénario 1

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014			
	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Nb cas PCV7	Nb cas PCV13	Dif Nb cas	%
0-23 mois	0	0	-34	-67	-67	-67	132	65	<b>-67</b>	<b>-51%</b>
2-15 ans	0	0	-17	-33	-33	-33	79	45	<b>-33</b>	<b>-42%</b>
16-64 ans	0	0	-23	-46	-46	-46	394	348	<b>-46</b>	<b>-12%</b>
> 64 ans	0	0	-17	-34	-34	-34	221	187	<b>-34</b>	<b>-15%</b>
Ensemble	0	0	-90	-180	-180	-180	825	645	<b>-180</b>	<b>-22%</b>

Tableau 7  
Nombre de cas de bactériémies à pneumocoques évitées par rapport au maintien du PCV7, Scénario 1

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014			
	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Nb cas PCV7	Nb cas PCV13	Dif Nb cas	%
0-23 mois	0	0	-95	-190	-190	-190	367	178	<b>-190</b>	<b>-52%</b>
2-15 ans	0	0	-101	-202	-202	-202	513	311	<b>-202</b>	<b>-39%</b>
16-64 ans	0	0	-207	-414	-414	-414	2962	2548	<b>-414</b>	<b>-14%</b>
> 64 ans	0	0	-367	-735	-735	-735	4173	3438	<b>-735</b>	<b>-18%</b>
Ensemble	0	0	-770	-1540	-1540	-1540	8015	6475	<b>-1540</b>	<b>-19%</b>

➤ **Scénario 2**

Dans ce scénario, le maintien du PCV7 entrainerait une augmentation nulle ou faible du nombre de cas de méningites et de bactériémies à pneumocoques selon les tranches d'âge par rapport à la situation observée en 2007 et le nombre de cas est inférieur à celui estimé dans le scénario 1 globalement et dans toutes les tranches d'âge, à l'exception du nombre de cas de méningites à pneumocoques chez les 2-15 ans.

L'introduction du PCV13 permettrait d'éviter 65 cas de méningites à pneumocoques et 180 cas de bactériémies à pneumocoques par an chez les enfants âgés de moins de 2 ans en 2014, soit 58 % et 60 % des cas respectivement ; 118 cas de méningites à pneumocoques et 1372 cas de bactériémies à pneumocoques seraient également évités dans les autres groupes d'âge soit 19 % et 20 % des cas respectivement.

Tous âges confondus, 183 (25 %) cas de méningites et 1552 (22 %) cas de bactériémies à pneumocoques supplémentaires seraient évités chaque année. (Tableaux 8 & 9)

Tableau 8  
Nombre de cas de méningites évitées par rapport au maintien du PCV7, Scénario 2

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014			
	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Nb cas PCV7	Nb cas PCV13	Dif Nb cas	%
0-23 mois	0	0	-31	-61	-63	-64	111	46	-65	-58%
2-15 ans	0	0	-16	-32	-33	-34	87	52	-34	-40%
16-64 ans	0	0	-22	-44	-46	-48	347	298	-49	-14%
> 64 ans	0	0	-16	-31	-33	-34	193	158	-35	-18%
Ensemble	0	0	-85	-169	-174	-179	738	554	-183	-25%

Tableau 9  
Nombre de cas de bactériémies évitées par rapport au maintien du PCV7, Scénario 2

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014			
	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Dif Nb cas	Nb cas PCV7	Nb cas PCV13	Dif Nb cas	%
0-23 mois	0	0	-85	-169	-173	-177	299	119	-180	-60%
2-15 ans	0	0	-97	-193	-198	-203	440	232	-208	-47%
16-64 ans	0	0	-195	-388	-399	-409	2651	2234	-418	-16%
> 64 ans	0	0	-344	-684	-707	-727	3674	2927	-746	-20%
Ensemble	0	0	-720	-1434	-1477	-1516	7064	5512	-1552	-22%

## **Limites du modèle**

Les estimations réalisées comportent plusieurs limites, en particulier :

- L'utilisation des données d'évolution antérieures observées alors que l'introduction du PCV7 a été très progressive en France, avec une couverture vaccinale initialement faible, conduit à une estimation qui peut minimiser l'impact positif qu'aurait le PCV13 qui devrait bénéficier rapidement d'une bonne couverture vaccinale,
- les projections des tendances sont basées sur les estimations des tendances observées entre 2001-2002 et 2007 comportant un nombre limité d'années (5 années) conduisant à une estimation imprécise des paramètres utilisés pour la projection des incidences futures,
- la part, dans l'augmentation récente de l'incidence des sérotypes non vaccinaux, de l'impact de la vaccination et des modifications naturelles de l'épidémiologie des sérotypes du pneumocoque n'est pas connue,
- les estimations réalisées n'ont pas pris en compte le vieillissement des cohortes vaccinées conduisant à une sous estimation de l'impact de la vaccination,
- l'hypothèse d'une efficacité identique du PCV13 pour les cas dus aux 7 sérotypes communs et aux 6 sérotypes additionnels peut surestimer l'efficacité du PCV13 en particulier vis-à-vis des cas dus au sérotype 3 pour lequel les données d'immunogénicité suggèrent une immunogénicité inférieure à celle observée pour les sérotypes du PCV7.

### **3.2.4 - Conclusions**

Sous les hypothèses considérées, l'introduction du PCV13 en 2010 permettrait d'éviter chaque année par rapport au maintien du PCV7, 51 % à 58 % des cas de méningites à pneumocoques et 52 % à 60 % des cas de bactériémies à pneumocoques chez les enfants âgés de moins de 2 ans, selon le scénario envisagé. De plus 16 % à 19 % des cas de méningites à pneumocoques et 18 % à 20 % des cas de bactériémies à pneumocoques seraient évités dans les autres tranches d'âge, l'effet indirect de la vaccination des jeunes enfants étant plus important que l'effet de remplacement du fait de l'élargissement de la couverture sérotypique apportée par le PCV13. Globalement, 22 % à 25 % des cas de méningites à pneumocoques et 19 % à 22 % des cas de bactériémies à pneumocoques seraient évités, selon le scénario envisagé. Ces estimations doivent être considérées avec prudence car l'incertitude sur la dynamique future des effets indirects de la vaccination est importante.

(Fig. 19 à 26 & Fig. 27 à 34)



Figures 19 à 26 - Evolution de l'incidence des méningites à pneumocoques, avec ou sans introduction du PCV13 en 2010

Fig. 19 - Scénario 1 : 0-23 mois

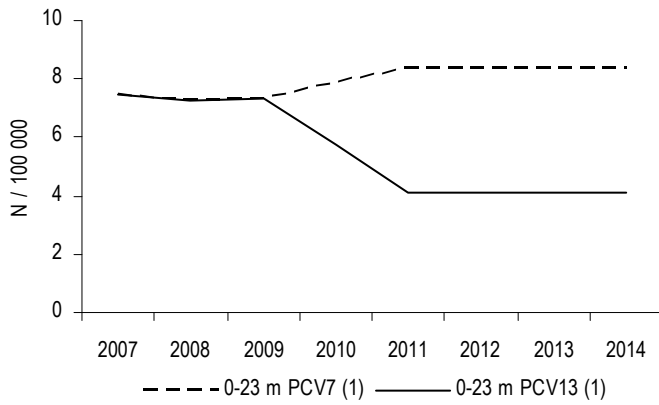


Fig. 20 - Scénario 2 : 0-23 mois

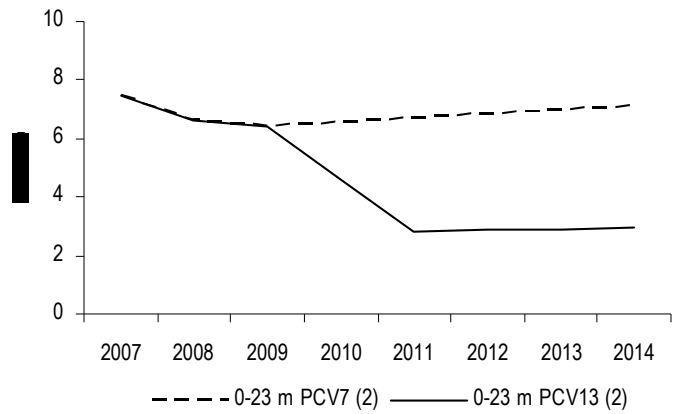


Fig. 21 - Scénario 1 : 2-15 ans

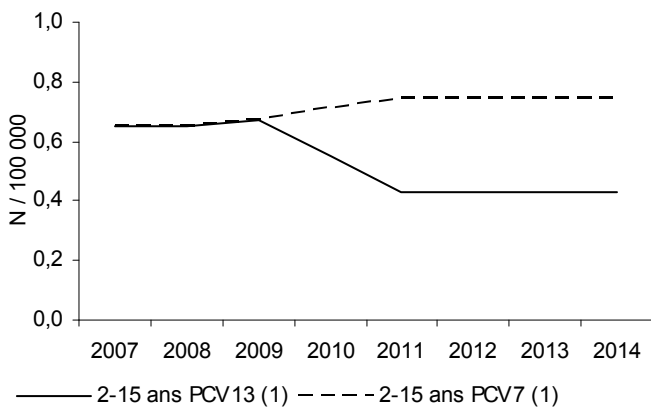


Fig. 22 - Scénario 2 : 2-15 ans

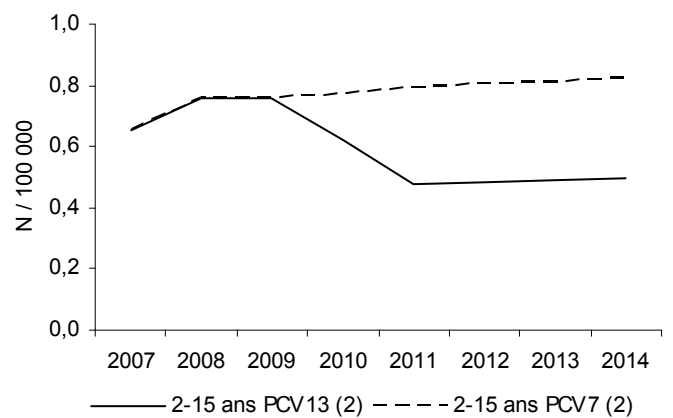


Fig. 23 - Scénario 1 : 16-64 ans

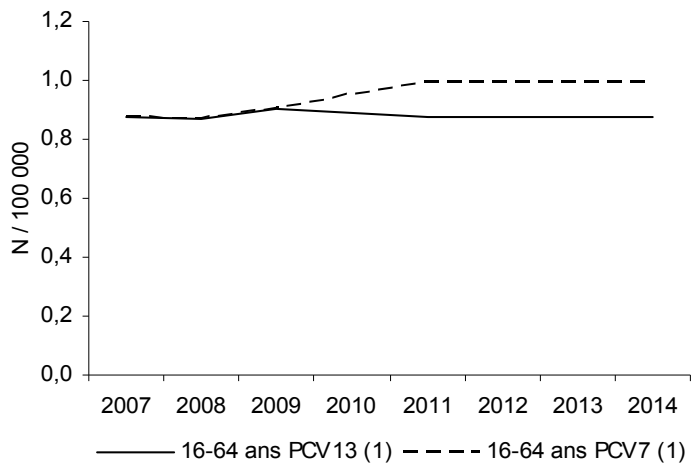


Fig. 24 - Scénario 2 : 16- 64 ans

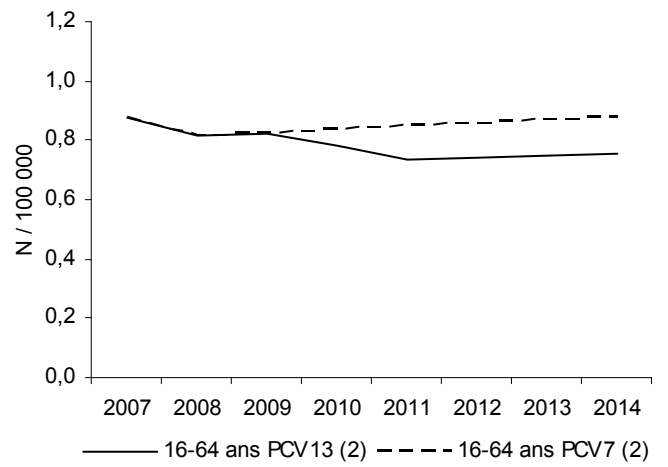


Fig. 25 - Scénario 1 : > 64 ans

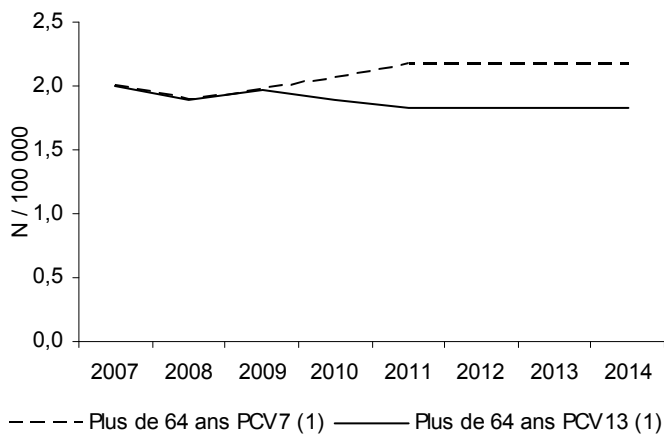
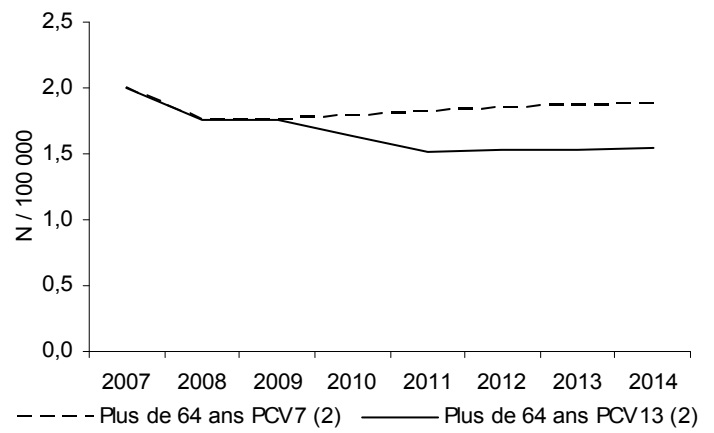


Fig. 26 - Scénario 2 : > 64 ans



Figures 27 à 34 - Evolution de l'incidence des bactériémies à pneumocoques, avec ou sans introduction du PCV13 en 2010

Fig. 27 - Scénario 1 : 0-23 mois

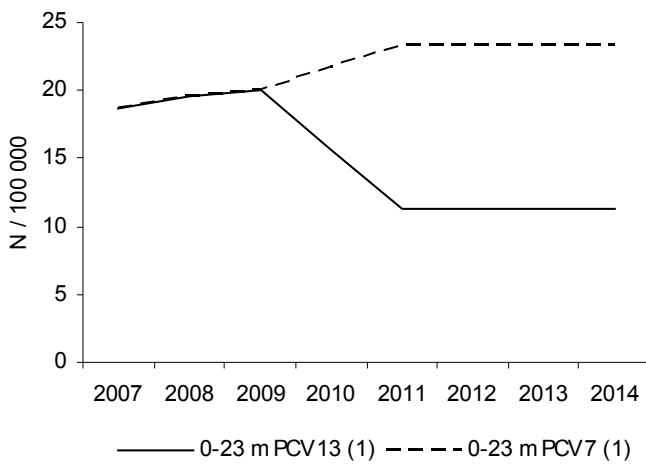


Fig. 28 - Scénario 2 : 0-23 mois

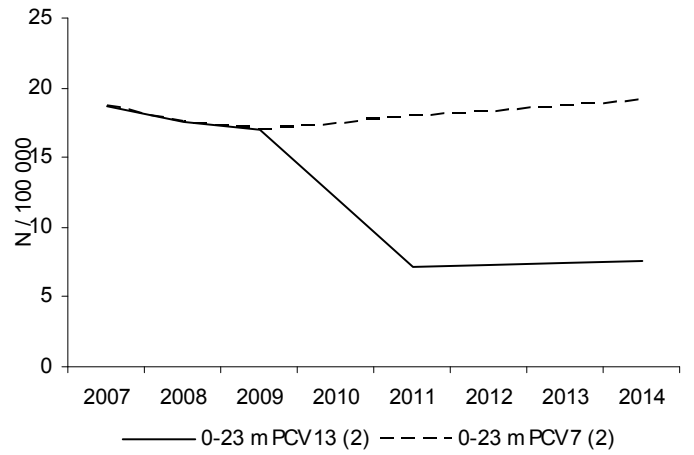


Fig. 29 - Scénario 1 : 2-15 ans

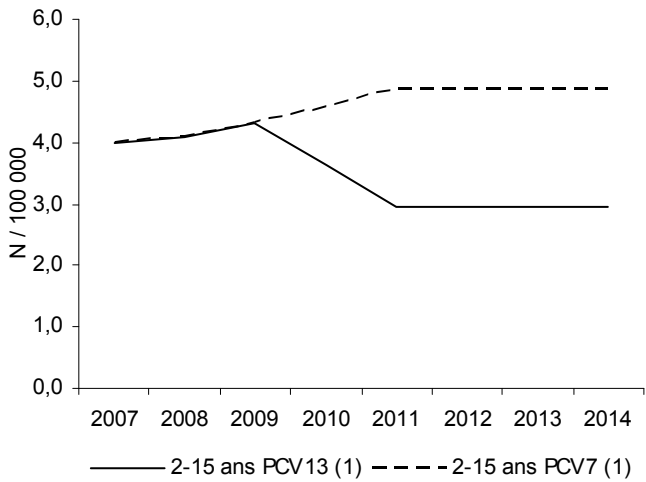


Fig. 30 - Scénario 2 : 2-15 ans

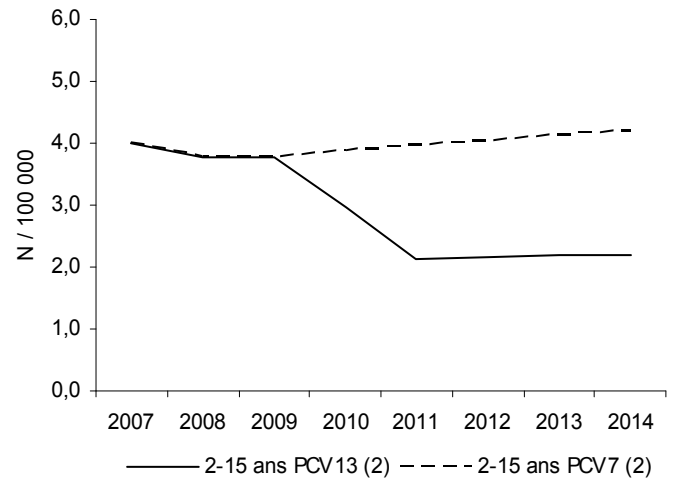


Fig. 31 - Scénario 1 : 16-64 ans

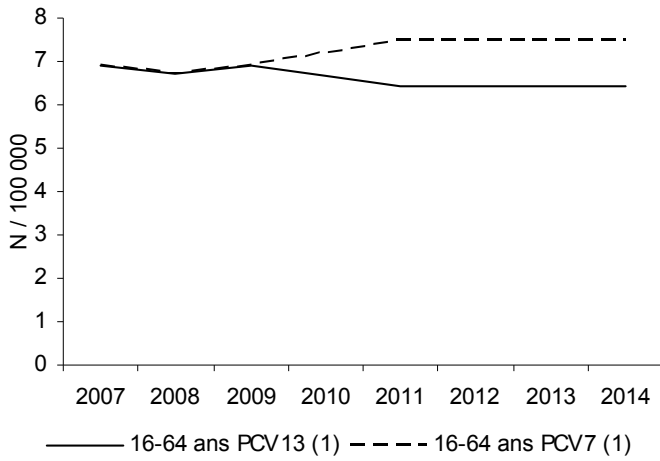


Fig. 32 - Scénario 2 : 16- 64 ans

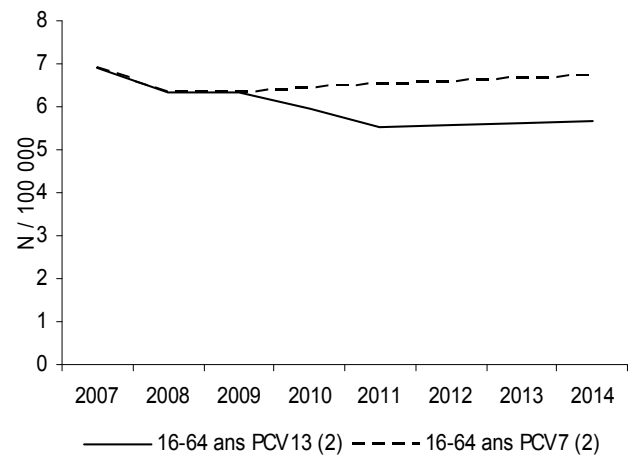


Fig. 33 - Scénario 1 : > 64 ans

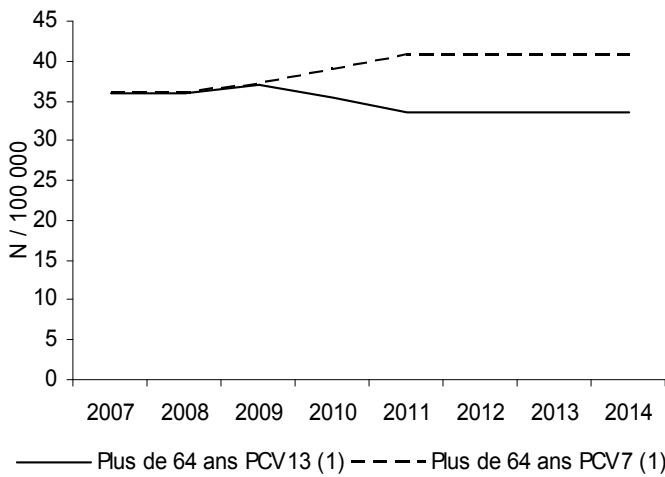
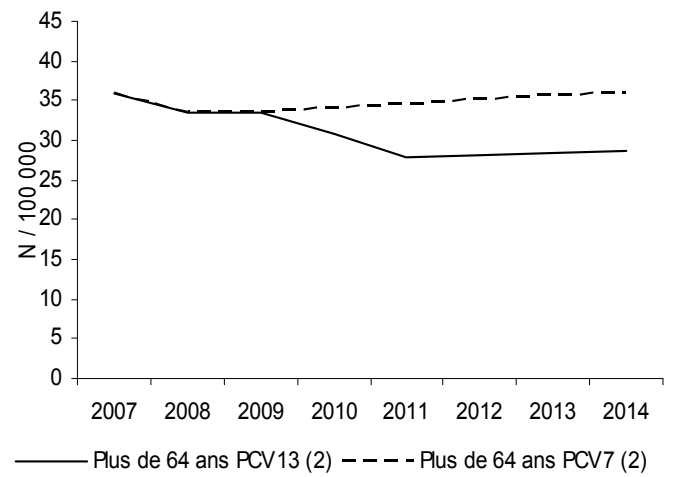


Fig. 34 - Scénario 2 : > 64 ans



#### 4. - PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail propose d'utiliser le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à la place du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, selon le même schéma :

- deux doses à deux mois d'intervalle (la première dose dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois ;
- trois doses à un mois d'intervalle (la première dose dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois pour les nourrissons avec facteurs de risque ;
- deux doses à deux mois d'intervalle auxquelles s'ajoute une dose de vaccin pneumococcique 23-valent deux mois après, en rattrapage pour les enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés.

Enfants âgés de moins de 2 ans, prématurés, nourrissons à risque élevé d'IIP

Schéma vaccinal proposé lorsque le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent sera disponible

<b>Schéma vaccinal avec le vaccin pneumococcique 13- valent</b>	<b>Âge de 2 mois</b>	<b>Âge de 3 mois</b>	<b>Âge de 4 mois</b>	<b>Âge de 12 mois</b>
<b>Enfants âgés de moins de 2 ans</b>	13-valent	X	13-valent	13-valent
<b>Prématurés</b>	13-valent	13-valent	13-valent	13-valent
<b>Nourrissons à risque élevé d'IIP</b>	13-valent	13-valent	13-valent	13-valent

Enfants âgés de 24 à 59 mois à risque élevé

Schéma de rattrapage proposé pour les d'IIP lorsque le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent sera disponible

<b>Schéma vaccinal avec le vaccin pneumococcique 13- valent</b>	<b>M0</b>	<b>M2 2 mois plus tard</b>	<b>M4 2 mois plus tard</b>
<b>Enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés à risque élevé d'IIP</b>	13-valent	13-valent	23-valent

#### 4.1. - Période de transition

Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le 13-valent, le groupe de travail propose que :

- pour les enfants âgés de moins de 2 ans
  - ayant reçu un schéma de primo-vaccination complet (aux âges de 2 et 4 mois) avec un vaccin pneumococcique conjugué 7-valent :
    - la vaccination de rappel à l'âge de 12 mois soit réalisée avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.
  - ayant reçu une première immunisation de la primo-vaccination à l'âge de 2 mois avec un vaccin pneumococcique conjugué 7-valent :
    - la deuxième dose de la primo-vaccination à l'âge de 4 mois et la dose de rappel à l'âge de 12 mois soient réalisées avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.
  - ayant reçu un schéma de vaccination complet (aux âges de 2, 4 et 12 mois) avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent :
    - une dose de rattrapage avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent soit administrée au moins deux mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois.

Période de transition : Enfants âgés de moins de 2 ans sans facteurs de risque

Schéma de poursuite d'une vaccination commencée avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent

<i>Enfants âgés de moins de 2 ans sans facteurs de risque</i>	<i>2 mois</i>	<i>4 mois</i>	<i>12 à 15 mois</i>	<i>16 à 24 mois</i>
<i>Schéma partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique 7-valent</i>	7-valent	13-valent	<b>13-valent</b>	
	7-valent	7-valent	<b>13-valent</b>	
<i>Schéma réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique 7-valent</i>	7-valent	7-valent	7-valent	<b>13-valent</b> <i>au moins 2 mois après la dernière dose de rappel et avant l'âge 24 mois</i>

## 4.2. - Cas particuliers

### 4.2.1 --Pour les prématurés

Le groupe de travail propose que

- le schéma de primo-vaccination en trois doses suivi d'un rappel entre les âges de 12 et 15 mois soit maintenu ;
- le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent se substitue systématiquement au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ;
- pour ceux qui auraient reçu un schéma vaccinal (primo-vaccination et rappel) réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent :
  - une dose de rattrapage avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent soit administrée au moins deux mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois.

#### Période de transition - Prématurés

Schéma de poursuite d'une vaccination commencée avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent

<b>Prématurés</b>	<b>2 mois</b>	<b>3 mois</b>	<b>4 mois</b>	<b>12 à 15 mois</b>	<b>16 à 24 mois</b>
<b>Schéma partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique 7-valent</b>	7-valent	7-valent	7-valent	<b>13-valent</b>	
	7-valent	7-valent	<b>13-valent</b>	<b>13-valent</b>	
	7-valent	<b>13-valent</b>	<b>13-valent</b>	<b>13-valent</b>	
<b>Schéma réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique 7-valent</b>	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	<b>13-valent</b> <i>au moins 2 mois après la dernière dose de rappel et avant l'âge 24 mois</i>

### 4.2.2 - Pour les nourrissons présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoques (IIP)<sup>3</sup>

Le groupe de travail propose que

- le schéma de primo-vaccination en trois doses suivi d'un rappel entre les âges de 12 et 15 mois soit maintenu ;
- le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent se substitue systématiquement au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ;
- pour ceux qui auraient reçu un schéma vaccinal partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent,
  - le schéma vaccinal soit complété avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent auquel s'ajoute une dose supplémentaire du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent réalisée au moins deux mois après la dernière dose et avant l'âge de 24 mois ;

<sup>3</sup> Calendrier vaccinal en vigueur.

- pour ceux qui auraient reçu un schéma vaccinal (primo-vaccination et rappel) réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent,
  - **deux doses supplémentaires du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent soient administrées au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 7-valent et avant l'âge de 24 mois.**

Période de transition - Nourrissons à risque élevé d'IIP

Schéma de poursuite d'une vaccination commencée avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent

<b>Nourrissons à risque élevé d'IIP</b>	<b>2 mois</b>	<b>3 mois</b>	<b>4 mois</b>	<b>12 à 15 mois</b>	<b>16 à 24 mois</b>
<b>Schéma partiellement réalisé avec vaccin pneumococcique 7-valent</b>	7-valent	7-valent	7-valent	<b>13-valent</b>	<b>13-valent</b>
	7-valent	7-valent	<b>13-valent</b>	<b>13-valent</b>	<b>13-valent</b>
	7-valent	13-valent	<b>13-valent</b>	<b>13-valent</b>	<b>13-valent</b>
<b>Schéma réalisé en totalité avec le 7-valent</b>	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	<b>Deux doses de 13-valent</b> <i>au moins 2 mois après la dernière dose de rappel et avant l'âge de 24 mois</i>

**4.2.3 - Pour les enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IPP)**

Le groupe de travail propose que

- le schéma vaccinal comportant deux doses de vaccin pneumococcique conjugué à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin pneumococcique polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué soit maintenu ;
- le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent se substitue systématiquement au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ;
- pour ceux qui auraient reçu, quelque soit leur âge et avant l'âge de 5 ans, une vaccination partiellement réalisée avec :
  - une seule dose de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, la vaccination soit poursuivie avec une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivi du vaccin pneumococcique polysidique 23-valent,
  - deux doses de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, la vaccination soit poursuivie par une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent au moins deux mois après la dernière dose de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et suivie d'un vaccin pneumococcique 23-valent au moins deux mois après ;



- pour ceux qui auraient reçu, quelque soit leur âge et avant l'âge de 5 ans, une vaccination réalisée en totalité avec :
  - deux doses de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et une dose de vaccin pneumococcique 23-valent, **la vaccination soit suivie par une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13 valent au moins deux mois plus tard.**

Période de transition - Enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés à risque élevé d'IIP

Schéma de poursuite d'une vaccination commencée avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent

<i><b>Enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés à risque élevé d'IIP</b></i>	<i><b>M0</b></i>	<i><b>M2</b></i>	<i><b>M4</b></i>	<i><b>2 mois plus tard</b></i>
<i><b>Schéma partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique 7-valent</b></i>	7-valent	<b>13-valent</b>	23-valent	
	7-valent	7-valent	<b>13-valent</b>	23-valent
<i><b>Schéma réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique 7-valent</b></i>	7-valent	7-valent	23-valent	<b>13-valent</b>

## 5. - ANNEXE

Nombre estimé de cas d'infections invasives selon le sérotype en 2007 chez les enfants âgés de 12 à 23 mois

Sérotype	Couvert par	Cas de méningites en 2007	
		% (CNRP)	Nbre estimé (Epibac) <sup>1</sup>
18C	PnC-7v	20,0%	3
23F	PnC-7v	20,0%	3
19F	PnC-7v	10,0%	2
19A	PnC-13v	20,0%	3
24F	-	10,0%	2
33F	-	10,0%	2
8	-	10,0%	2
<b>Total</b>		<b>100,0%</b>	<b>17</b>

<sup>1</sup> Redressé pour défaut de couverture, corrigé pour sous-notification

Sérotype	Couvert par	Cas de bactériémies en 2007	
		% (CNRP)	Nbre estimé (Epibac) <sup>1</sup>
18C	PnC-7v	3,0%	4
6B	PnC-7v	1,5%	2
14	PnC-7v	1,5%	2
19F	PnC-7v	1,5%	2
19A	PnC-13v	40,3%	48
1	PnC-13v	11,9%	14
7F	PnC-13v	11,9%	14
6A	PnC-13v	4,5%	5
3	PnC-13v	3,0%	4
22F	-	4,5%	5
23B	-	3,0%	4
24F	-	3,0%	4
10A	-	1,5%	2
15B	-	1,5%	2
23A	-	1,5%	2
24B	-	1,5%	2
25A	-	1,5%	2
33F	-	1,5%	2
35B	-	1,5%	2
<b>Total</b>		<b>100,0%</b>	<b>122</b>

<sup>1</sup> Redressé pour défaut de couverture, corrigé pour sous-notification

## REFERENCES

1. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, du 8 mars 2002 relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®).
2. Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France du 19 mai 2006 relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez les enfants âgés de moins de 2 ans et les enfants de 2 à 5 ans
3. Avis du Haut Conseil de la santé publique du 17 octobre 2008 relatif au schéma vaccinal de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent
4. Cohen R, Gaudelus J, Peixoto O. Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2006 et comparaison avec les autres vaccins pédiatriques du calendrier vaccinal : analyse des carnets de santé. *Médecine et Enfance* 2006 ; 26 : 557-61
5. Gaudelus J, Cohen R, Hovart J. Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2007, et comparaison avec les années précédentes et les autres vaccins pédiatriques du calendrier vaccinal : analyse des carnets de santé. *Médecine et Enfance* 2007 ; 27: 307-10
6. Gaudelus J, Cohen R, Hovart J. Evolution de la couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué de 2006 à 2008 : analyse des carnets de santé. *Médecine et Enfance* 2009 ; 29 : 151-54
7. Lepoutre A, Goerges S, Varon E, Levy-Bruhl D et les microbiologistes du réseau épibac. Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, France, 2005. *Bull* 8
8. Bingen E, Levy C, Varon E. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 ; 27 : 191
9. Avis du Haut Conseil de la santé publique du 17 octobre 2008 relatif à la réévaluation des recommandations vaccinales du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent dans les suites de l'extension de l'AMM à la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies à pneumocoque.
10. Le Monnier A. *et al.* Microbiological diagnosis of empyema in children: Comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis* 2006 ;42 :1135-40
11. Eastham KM. *et al.* Paediatric lung disease: Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax* 2004 ; 59 :522-5
12. Schultz KD *et al.* The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004 ; 113 :1735-40
13. Bekri H. *et al.* *Streptococcus pneumoniae* serotypes involved in children with pleural empyemas in France. *Arch. Ped.* 2007 ;14 :239-43
14. Pantosti A. *et al.* A novel, multiple drug-resistant, serotype 24F strain of *Streptococcus pneumoniae* that caused meningitis in patients in Naples, Italy. *Clin Infect Dis* 2002 ;35 :205-8
15. Beall B *et al.* Emergence of a novel penicillin-nonsusceptible, invasive serotype 35B clone of *Streptococcus pneumoniae* within the United States. *J Infect Dis*, 2002 ; 186 :118-22
16. Porat N. *et al.* Four antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones unrelated to the pneumococcal conjugate vaccine serotypes, including 2 new serotypes, causing acute otitis media in southern Israel. *J Infect Dis* 2004 ; 189 :385-92
17. Pai R. *et al.* Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005 ;192 :1988-95 ;
18. Whitney CG. *et al.* Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368: 1495–502
19. Brueggemann AB. *et al.* Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog* 2007, 3(11): e168



# TABLE DES MATIERES

<b>MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL</b> .....	<b>5</b>
<b>1.- INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>2.- VACCIN PNEUMOCOCCIQUE 7-VALENT</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1 - Composition du vaccin pneumococcique 7-valent (PCV7)</b> .....	<b>8</b>
<b>2.2 - Recommandations de la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 - Couverture vaccinale</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4 - Epidémiologie des infections invasives à pneumocoques</b> .....	<b>10</b>
2.4.1 - Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent sur l'incidence des infections invasives à Pneumocoques (données 2007)	10
2.4.2 - Surveillance de la résistance et des sérotypes de pneumocoque : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent .....	13
➤ Surveillance des la distribution des sérotypes dans les infections invasives.....	15
➤ Couverture sérotypique.....	20
➤ Otites moyennes aiguës de l'enfant.....	22
➤ Pleuro-pneumopathies.....	22
➤ Résistance aux antibiotiques et sérotypes.....	23
<b>3. VACCIN PNEUMOCOCCIQUE 13-VALENT</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1 - Présentation du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent</b> .....	<b>27</b>
3.1.1 - Composition .....	27
3.1.2 - Immunogénicité .....	27
➤ Critères d'immunogénicité recommandés par l'OMS.....	27
➤ Etudes d'immunogénicité .....	28
3.1.3 - Données de tolérance du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.....	30
➤ Réactions locales.....	30
➤ Réactions systémiques.....	30
➤ Au total.....	34
<b>3.2 - Modélisation épidémiologique de l'impact du vaccin PCV13 sur la fréquence des infections invasives (méningites et bactériémies) à pneumocoque</b> .....	<b>35</b>
3.2.1 - Présentation et objectif de la modélisation .....	35
3.2.2 - Les hypothèses de modélisation .....	35
➤ Hypothèses communes aux deux scénarios envisagés.....	35
➤ Hypothèses d'évolution des cas de sérotypes non vaccinaux .....	36
➤ Au total.....	34
3.2.3 - Résultats .....	38
➤ Scénario 1 .....	38
➤ Scénario 2.....	39
➤ Au total.....	34
3.2.4 - Conclusions.....	40
<b>4. - PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL</b> .....	<b>45</b>
<b>4.1. - Période de transition</b> .....	<b>46</b>

<b>4.2. - Cas particuliers .....</b>	<b>47</b>
4.2.1 --Pour les prématurés, .....	47
4.2.2 - Pour les nourrissons présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoques (IIP) , .....	47
4.2.3 - Pour les enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IPP) .....	48
<b>ANNEXE.....</b>	<b>50</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>51</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>52</b>