

AVIS

relatif à une éventuelle évolution des recommandations de vaccination des nourrissons contre les infections invasives à pneumocoque par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

2 février 2012

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi par le Directeur général de la santé le 8 décembre 2011, afin d'examiner la nécessité éventuelle d'une évolution des recommandations vaccinales du 11 décembre 2009 [1] du fait de l'évolution de l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoque (IIP) en France.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que :

- L'avis du 11 décembre 2009 était motivé par l'évolution de l'épidémiologie des IIP en France : en 2007, les sérotypes couverts par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), alors en usage, ne représentaient plus que 16 % des souches isolées de méningites et de bactériémies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Par contre, le vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (qui venait d'obtenir une autorisation de mise sur le marché européenne) couvrait 73 % des sérotypes des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémie chez l'enfant. Ce vaccin contient 6 sérotypes additionnels à ceux contenus dans le vaccin heptavalent (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A).
- La comparaison des incidences des IIP entre les périodes prévacinales (2001-2002) et 2007 montrait :
 - un impact positif de la vaccination chez les enfants âgés de moins de 2 ans, cibles de la vaccination : entre les deux périodes considérées, l'incidence des IIP était passée de 29,8 à 20,9/100 000 soit une réduction de 30 % ;
 - une augmentation globale de l'incidence des IIP dans les autres tranches d'âge, augmentation respective de 14 % et 8 % dans les tranches d'âge de 2-64 ans et de plus de 64 ans. Tous âges confondus, l'incidence des IIP en 2007 était légèrement supérieure à son niveau prévacinal.
- La vaccination avait eu un impact fort sur les sérotypes vaccinaux, mais cet effet bénéfique était partiellement neutralisé par un remplacement sérotypique et l'émergence de sérotypes non vaccinaux :
 - chez les enfants âgés de moins de 2 ans, l'incidence des IIP liées aux sérotypes vaccinaux avait diminué de 83 % mais en revanche l'incidence des IIP liées aux sérotypes non vaccinaux avait augmenté de 86 % ;
 - chez les personnes âgées de plus de 2 ans, l'incidence des IIP de sérotype non vaccinal avait diminué de 43 % par effet indirect de la vaccination. En revanche, l'incidence des IIP de sérotype non vaccinal avait augmenté respectivement de 65 et 70 % chez les personnes âgées de 2 à 64 ans et celles âgées de plus de 64 ans.

- La répartition des sérotypes selon les tranches d'âge s'était modifiée :
 - chez les enfants âgés de moins de 2 ans et pour les infections invasives, les souches de remplacement principalement concernées par l'expansion en 2007 étaient :
 - le sérotype 19A (+ 106 %) responsable de 30 % des IIP ;
 - le sérotype 7F (+ 353 %) responsable de 16 % des IIP ;
 - le sérotype 1 (+ 101 %) responsable de 6 % des IIP ;
 - chez les enfants âgés de 2 à 15 ans, l'augmentation des cas d'IIP de sérotype non vaccinal était principalement liée à celle des bactériémies de sérotype 1 (+ 134 %) ;
 - chez les personnes âgées de 16 à 64 ans, aucun sérotype ne représentait plus de 10 % des cas ;
 - chez les adultes âgés de plus de 64 ans, le sérotype 19A représentait 14 % des cas (+ 58 %). Le sérotype 3, stable, restait un des principaux sérotypes des méningites de l'adulte. Alors que les sérotypes vaccinaux 14, 9V, 23F, 6B avaient significativement diminué, les sérotypes 19A, 7F, 22F avaient significativement progressé devenant, avec le sérotype 3, les sérotypes dominants.
- La vaccination par le vaccin conjugué heptavalent a connu une évolution progressive en France. La proportion d'enfants ayant reçu au moins une dose de PCV-7 à l'âge de 6 mois était de 59,5 % pour ceux nés en 2004, 86,5 % chez ceux nés en 2006, 94,2 % chez ceux nés en 2008 et 94,8 % chez ceux nés en 2010. La couverture vaccinale de la primovaccination complète à 12 mois n'était que de 44 % pour les enfants nés en 2004, elle a ensuite augmenté pour atteindre 81 % chez les enfants nés en 2007¹.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en compte les données épidémiologiques fournies par l'Institut de veille sanitaire provenant du Centre national de référence du pneumocoque et du réseau Epibac et concernant la période 1998- 2010 [2].

- Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque, par tranche d'âge entre 1998 et 2009 :
 - toutes tranches d'âge confondues, l'incidence globale des IIP augmente de 23 % de 9,1 cas à 11,2 cas pour 100 000 entre la période 1998-2002 et 2008-2009 ($p < 10^{-3}$) ;
 - cette augmentation est observée dans toutes les tranches d'âge, à l'exception de la tranche d'âge ciblée par la vaccination ;
 - en effet, chez les enfants âgés de 0 à 23 mois, une baisse de 25 % ($p < 10^{-3}$) de l'incidence des IIP a été enregistrée entre 1998-2002 et 2008-2009 ce qui représente 98 cas évités par an entre ces deux périodes ;
 - dans les autres tranches d'âge, les augmentations d'incidence des IIP sont significatives :
 - chez les adultes âgés de plus de 64 ans, l'incidence des IIP croît entre 1998-2002 et 2008-2009 de 27,5 à 31,1 cas pour 100 000, soit une augmentation de 13 % ($p < 10^{-3}$) ;
 - les tranches d'âge intermédiaires sont affectées par des hausses relatives, + 41 % ($p < 10^{-3}$) chez les 2-15 ans et + 40 % ($p < 10^{-3}$) chez les 16-64 ans. Bien que l'incidence dans ces tranches d'âge soit beaucoup plus faible que celle observée dans les groupes des 0-23 mois et des plus de 64 ans, l'impact de ces augmentations, tous âges confondus, représente 1 618 cas supplémentaires d'IIP par an entre les périodes 2008-2009 et 1998-2002.

¹ L. Fonteneau. Analyse réalisée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires EGB (données de couverture vaccinale CnamTS/InVS non publiées).

- tous âges confondus, l'incidence des méningites à pneumocoque a augmenté de 13 %, de 0,9 à 1,0 cas pour 100 000 entre la période 1998-2002 et la période 2008-2009 ($p < 10^{-3}$) :
 - cette augmentation globale résulte d'une augmentation chez les enfants âgés de plus de 2 ans et les adultes ;
 - par contre, une baisse de 36 % de l'incidence des méningites à pneumocoque est observée chez les enfants âgés de moins de 2 ans (de 8,8 à 5,6 cas pour 100 000, $p < 10^{-3}$).
- l'évolution de l'incidence des bactériémies est similaire à celle observée pour l'ensemble des infections invasives :
 - tous âges confondus, l'incidence des bactériémies a augmenté de 24 % de 8,2 à 10,2 cas pour 100 000 entre la période 1998-2002 et 2008-2009 ($p < 10^{-3}$) ;
 - une augmentation est observée dans toutes les tranches d'âge non ciblées par la vaccination, les enfants âgés de 2 à 15 ans, les 16-64 ans et les plus de 64 ans (+ 44 %, + 41 % et + 13 % respectivement) ;
 - une baisse de 21 % est observée chez les enfants âgés de moins de 2 ans ($p < 10^{-3}$).
- Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques par tranche d'âge et par groupes de sérotypes vaccinaux (STV) et non vaccinaux (STNV) entre 2001 et 2009 :
 - dans toutes les tranches d'âge, l'incidence des IIP à STV est significativement plus faible en 2008-2009 que dans la période 2001-2002 :
 - à partir de 2003, l'incidence des IIP à STV diminue fortement chez les enfants âgés de moins de 2 ans : 20,8 cas pour 100 000 en 2001-2002 à 2,1 cas pour 100 000 en 2008-2009, soit une diminution de 90 % ($p < 10^{-3}$). Les baisses relatives de l'incidence pour les méningites et les bactériémies à pneumocoque de STV dans cette tranche d'âge sont respectivement de - 94 % et de - 90 % ;
 - des diminutions importantes sont aussi rapportées dans les autres groupes d'âge avec pour les infections invasives chez les personnes âgées de 2 à 15 ans, celles de 16-64 ans et plus de 64 ans, des baisses relatives respectives de - 84 %, - 57 % et - 60 %.
 - parallèlement à cette diminution de l'incidence des IIP de STV, l'incidence des IIP de STNV a significativement augmenté entre 2001-2002 et 2008-2009 dans tous les groupes d'âge :
 - dans le groupe cible de la vaccination, l'incidence des méningites à STNV s'est accrue de 119 % ($p < 10^{-3}$) entre 2001-2002 et 2008-2009 (2,4 cas pour 100 000 en 2001-2002 et 5,3 cas pour 100 000 en 2008-2009) et pour les bactériémies de 145 % ($p < 10^{-3}$) entre les mêmes périodes (7,0 cas pour 100 000 en 2001-2002 et 17,2 cas pour 100 000 en 2008-2009).
 - dans les groupes d'âge non ciblés par la vaccination, l'incidence des IIP à STNV a augmenté respectivement de 190 % ($p < 10^{-3}$), 104 % ($p < 10^{-3}$) et 101 % ($p < 10^{-3}$) chez les 2-15 ans, les 16-64 ans et les plus de 64 ans.
 - en 2009, dernière année avant l'introduction du PCV-13, les STNV représentaient 88 % des IIP, tous âges confondus et 94 % des IIP chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les 6 sérotypes additionnels du PCV-13 représentaient 58 % des cas d'IIP dus à des STNV, tous âges confondus, et 72 % des cas d'IIP dus à des STNV chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

En somme, entre 2007 et 2009, l'épidémiologie des IIP en France a été marquée par une accentuation de phénomène de remplacement sérotypique ayant conduit à recommander l'utilisation du vaccin 13 valent. D'une manière globale, l'effet bénéfique du vaccin conjugué heptavalent sur l'incidence des STV a été dépassé par l'augmentation de

l'incidence des STNV, de sorte que, globalement, l'incidence des IIP a augmenté et que seules les tranches d'âge ciblées par la vaccination tirent encore bénéfice de celle-ci.

- Evolution de l'incidence des IIP entre 2008- 2009 et 2010.

Rappelons que le vaccin PCV-13 n'a été disponible en France que dans le courant du mois de juin 2010.

- L'évolution au cours de la dernière année montre une tendance à la diminution en 2010 par rapport à la période 2008-2009. Tous âges confondus, l'incidence des IIP a diminué entre 2008-2009 et 2010 de 4 % (de 11,2 à 10,7 cas pour 100 000, $p < 10^{-3}$).
- En revanche, il n'y a pas d'évolution significative lorsque les incidences sont comparées entre 2010 et 2008-2009 dans chacune des tranches d'âge, l'évolution était de - 9 % ($p=0,23$) chez les enfants âgés de moins de 2 ans, -11 % ($p=0,07$), - 4 % ($p=0,16$) et - 4% ($p=0,13$) respectivement chez les 2-15 ans, les 16-64 ans et les plus de 64 ans.
- Cette évolution est différente selon les sérotypes : la baisse observée entre 2008-2009 et 2010 est associée à une baisse des IIP dues aux 6 sérotypes additionnels couverts par le PCV-13 ainsi qu'à une poursuite de la baisse des IIP dues aux sérotypes vaccinaux du PCV-7 :
 - l'incidence des IIP dues aux 6 sérotypes additionnels diminue globalement de 12 % (de 5,6 à 5,0 cas pour 100 000, $p < 10^{-3}$) entre 2009 et 2010 ;
 - cette baisse est observée dans chaque groupe d'âge, - 12 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans (différence non significative), - 22 % ($p = 0,003$) chez les 2-15 ans, - 9 % ($p=0,001$) chez les 16-64 ans et - 13 % ($p < 10^{-3}$) chez les plus de 64 ans ;
 - l'incidence des IIP dues aux 7 sérotypes du PCV-7 a également diminué de 35 %, tous âges confondus ($p < 10^{-3}$) ;
 - en revanche, les sérotypes non vaccinaux, non couverts par le PCV-13 ont augmenté de 22 % (de 3,8 à 4,6 cas pour 100 000, $p < 10^{-3}$) entre 2010 et 2008-2009.

Le Haut Conseil de la santé publique a par ailleurs pris connaissance d'une étude de portage naso-pharyngé à pneumocoque comparant des enfants vaccinés par le vaccin PCV-7 et des enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin PCV-13 [3].

Cette étude a consisté à réaliser un prélèvement naso-pharyngé chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë. Elle a comparé 285 enfants vaccinés par PCV-7 à 651 enfants ayant reçu au moins une dose de PCV-13. Elle révèle chez les enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin PCV-13 une réduction significative du portage de pneumocoque, une réduction significative du portage de pneumocoques liés aux 6 sérotypes additionnels contenus dans PCV-13, sans augmentation du portage lié aux autres STNV. La réduction du taux de portage concerne essentiellement les sérotypes 19A et 7F mais aussi les sérotypes 3, 6A et 6C (non contenus dans le vaccin). Cet impact très fort du vaccin sur le portage des sérotypes émergents laisse espérer une bonne efficacité du vaccin sur la réduction de l'incidence des IIP liées à ces sérotypes et l'installation d'une immunité de groupe.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande que la stratégie vaccinale pour la prévention des infections invasives à pneumocoque chez le nourrisson soit maintenue [1].

L'épidémiologie des IIP en France dans les différentes tranches d'âge permettra d'évaluer de manière plus précise l'impact de la vaccination par le vaccin PCV-13. La couverture sérotypique de ce nouveau vaccin ainsi que les premières données disponibles laissent espérer un impact fort de celui-ci.

Le HCSP insiste sur la nécessité de maintenir une couverture vaccinale élevée permettant la mise en place d'une immunité de groupe.

Le suivi ultérieur de l'épidémiologie et des souches circulantes est indispensable pour la détection d'éventuelles souches de remplacement et, le cas échéant, la mise en œuvre de nouvelles stratégies.

Références

[1] Avis du 11 décembre 2009 relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent. Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_vaccpne13valent.pdf (consulté le 11/01/12).

[2] Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutman L, Lévy-Bruhl D et les microbiologistes du réseau EPIBAC et du réseau des Observatoires régionaux du pneumocoque. Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué sur l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoques en France, 1998-2010. Institut de veille sanitaire, 2012.

Disponible sur http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/donnees_2010/Pneumocoque_impact_2010.pdf (consulté le 08/02/12).

[3] Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E *et al.* Impact of 13-valent conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. A paraître dans *Ped Infect Dis J* ².

Le CTV a tenu séance le 19 janvier 2012 : 12 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 2 conflits d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 1 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 2 février 2012 : 11 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 2 février 2012

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne 75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

² Cette étude a été effectuée avec le soutien de Pfizer.