



Vaccination pneumococcique de l'adulte

Qui, quand et comment?



J Gaillat

JCB 2013

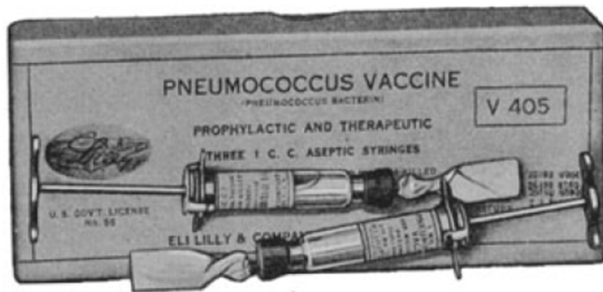
100 ans de prévention pneumococcique

Grabenstein Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 5): 15–24



Every dose furnished in Aseptic Glass Syringe with sterile needle, ready for instant use.

1895 Les sérums peuvent être efficaces



1909-30 Vaccins entiers inactivés mono ou pauci valents

1930-34 démonstration immunité de groupe et remplacement sérotypique

1929 : 1^{ers} essais de conjugaison

1930 : 1^{er} vaccin polysaccharidique

1942-47 vaccin 4-valent

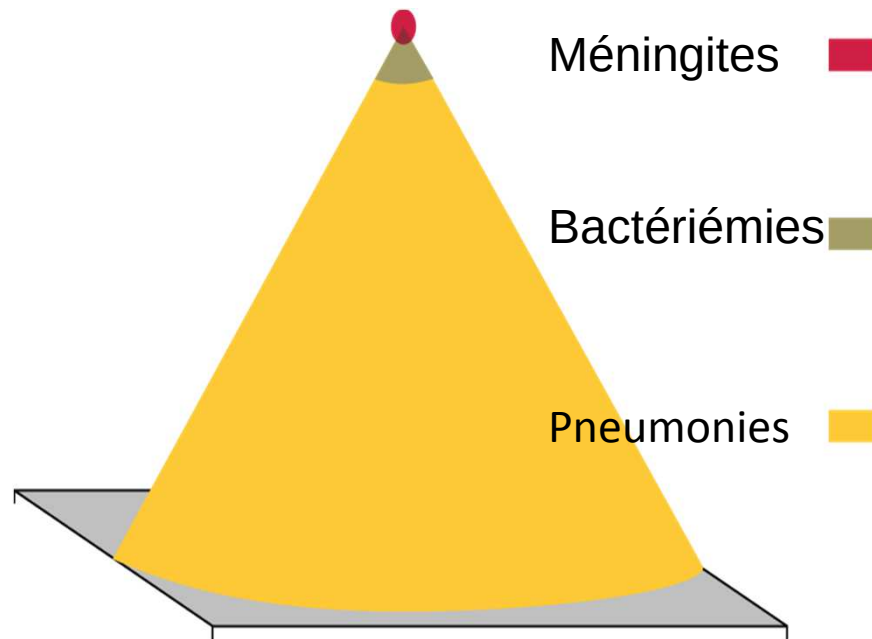
1972: VPP 6, 10,12,14 (1977); 23-valent (1983)

1987 : 1^{er} vaccins conjugués

2000 : VPC7; 2009 VPC :10 ; 2010 : VPC 13

Pourquoi?

Estimation de la prévalence des différentes infections à pneumocoque

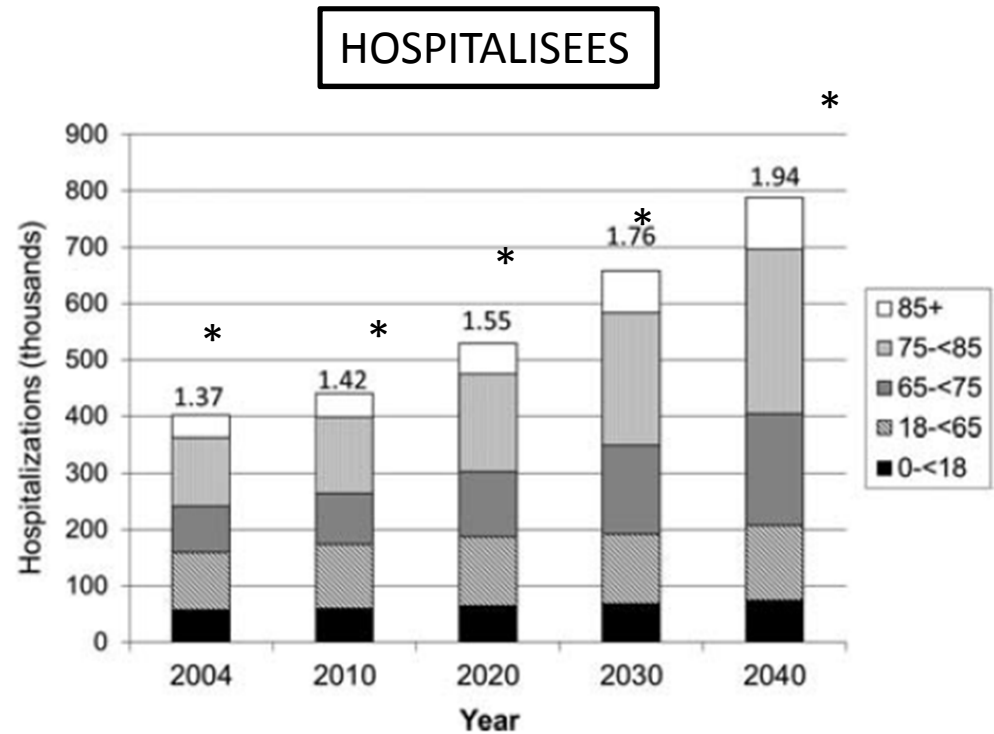
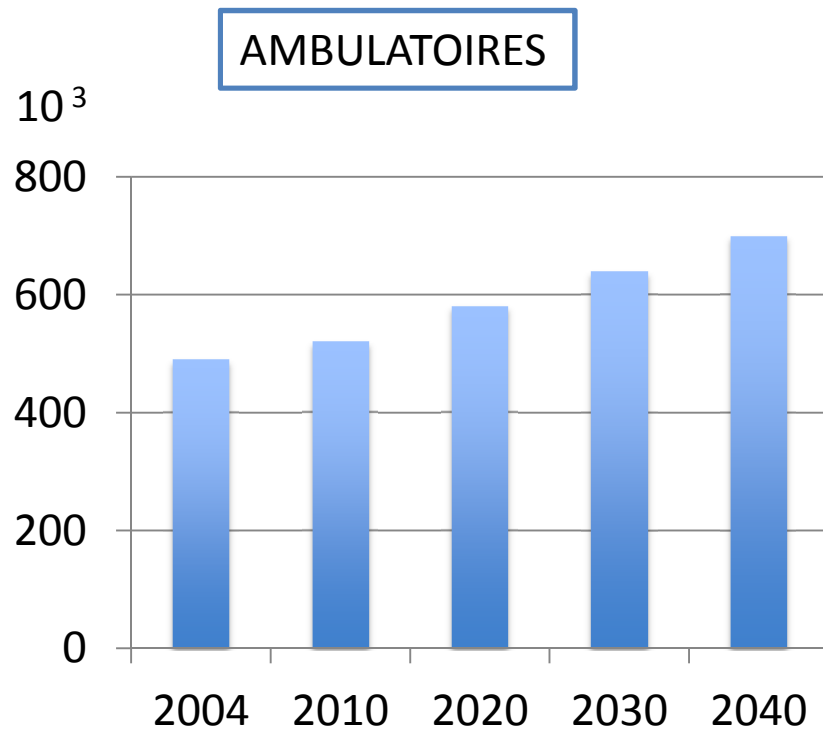


USA ⁵	Europe	France
3 000	2000 ¹	500-600 ³
50 000	23 000 ¹	5000-7000 ³
400 000	6 600 000 ²	130 000 ⁴

Nombre d'Infections invasives à pneumocoque IIP et méningites à partir des données annuelles de différents systèmes de surveillance en Europe, 2002-2005. Les cas estimés de pneumonie dans la population en Europe associés à partir de l'extrapolation issues de l'incidence des IPP aux U.S.A., 1996. L'estimation du nombre de pneumonie peut inclure des cas non pneumococciques.

1 Pebody RG, et al. *Eurosurveillance*. 2006;11:pil 646 2. <http://www.curesearch.com/pneumonia/stats-country.htm>. Accessed July 30, 2009
3 EPIBAC 4 J G Presse médicale 2000. 5 MMWR. 1997;46:1-24

Projection de l'incidence des pneumonies à pneumocoque aux USA

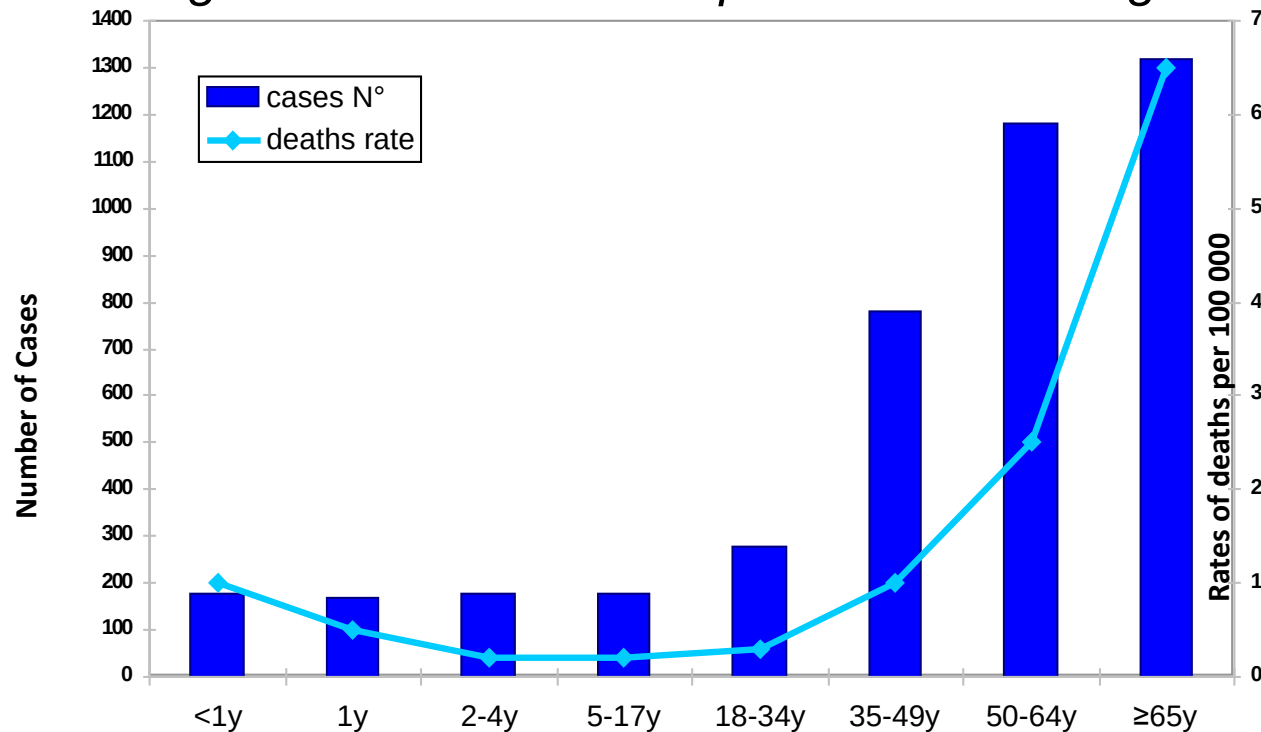


* Variation de l'incidence/ 1000 habitants des hospitalisations pour pneumonie à Sp

Courbe de mortalité et IIP

- Incidence < 5ans : 21,1/100.000, ≥ 65+: 38,7/100.000

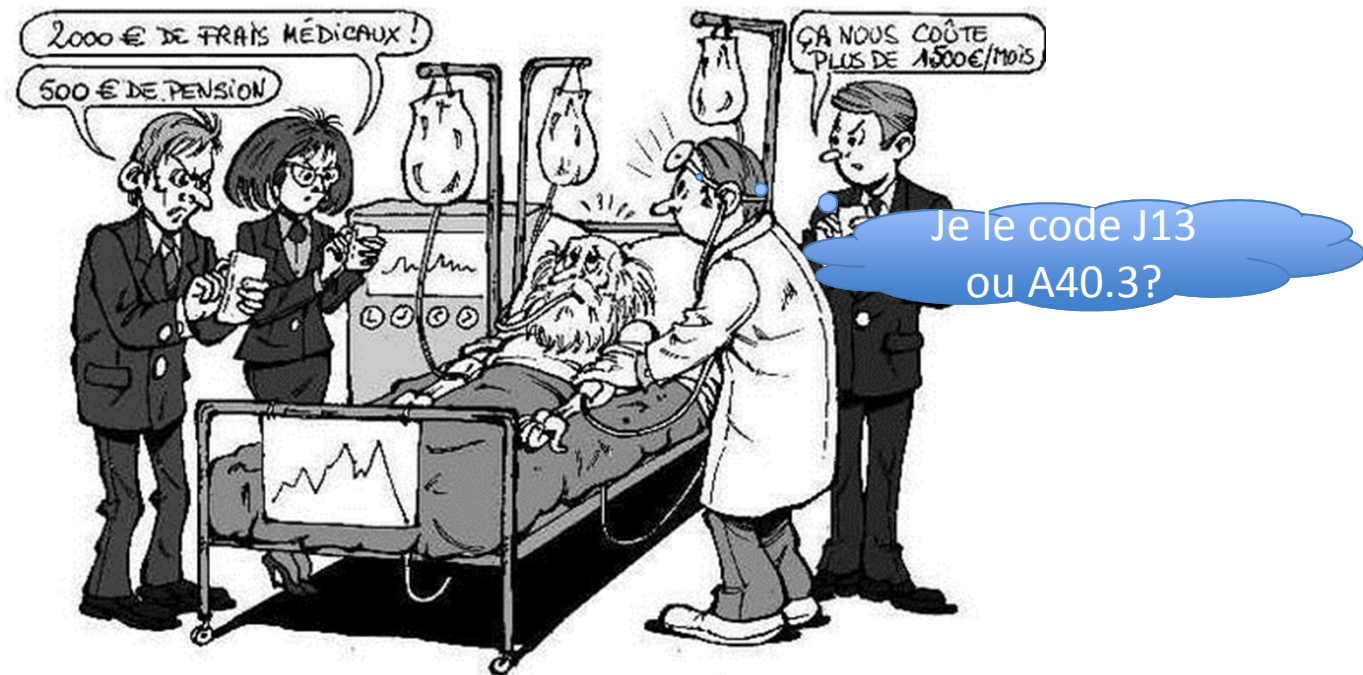
Nbre de cas et décès /100 000 associés aux IIP en 2009 aux US dans une région de 29 millions de personnes tous âges



4.8 % méningites, 19.4% bactériémies, 70.2% Pneumonies
43 500 cas, 5 000 décès

Infections à pneumocoque

- Aspects épidémiologiques,



- Aspects économiques

Poids économique des pneumonies: coûts de la prise en charge

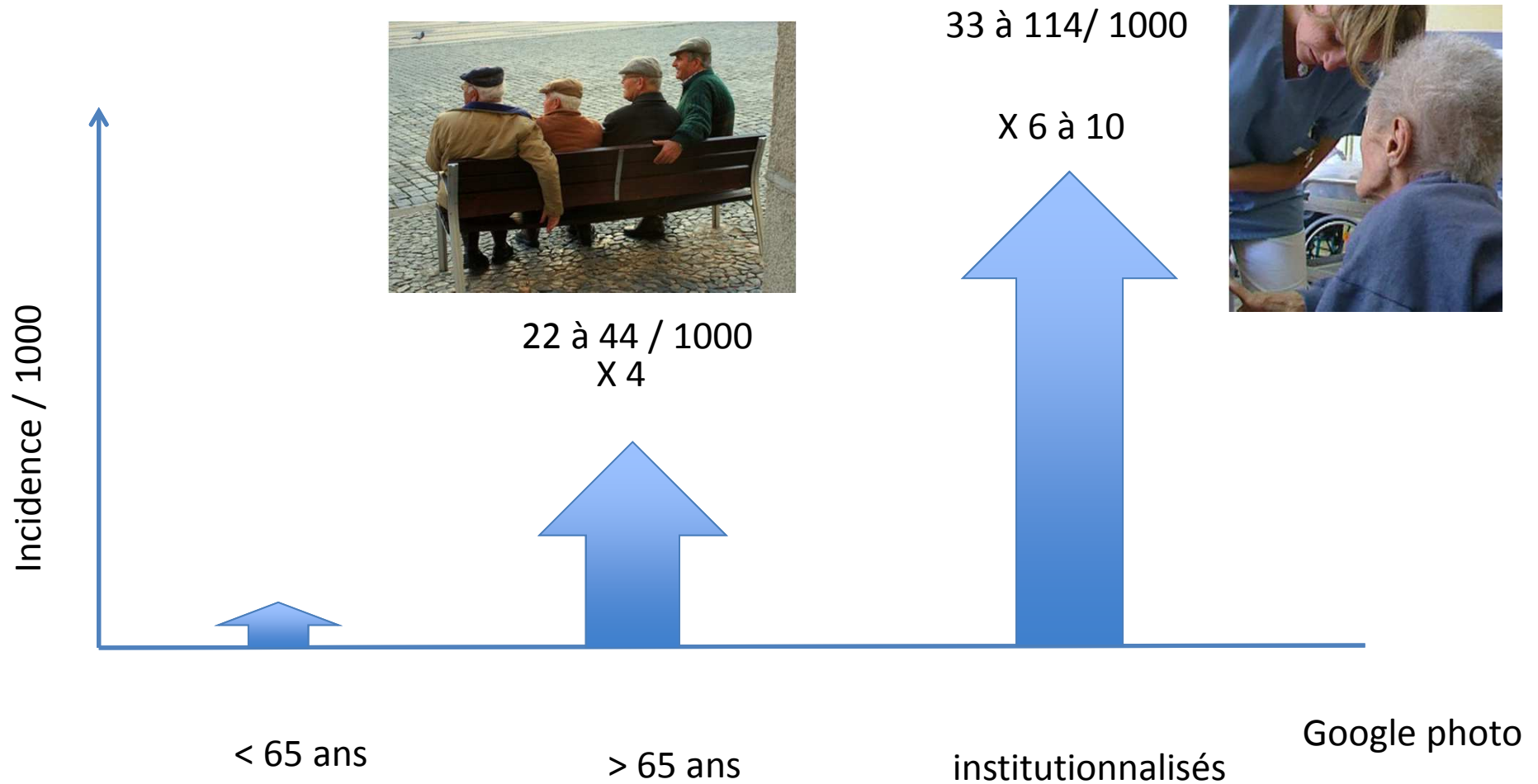
- En Europe, 10 milliard € /an
- Coûts directs ~ 6,4€ milliard:
 - ✓ Hospitalisations : 5.7€ milliard
 - ✓ Soins ambulatoires 0,5€ milliard
 - ✓ Médicaments 0,2€ milliard
- Coûts indirects pour perte de jours de travail ~3,6 € milliard



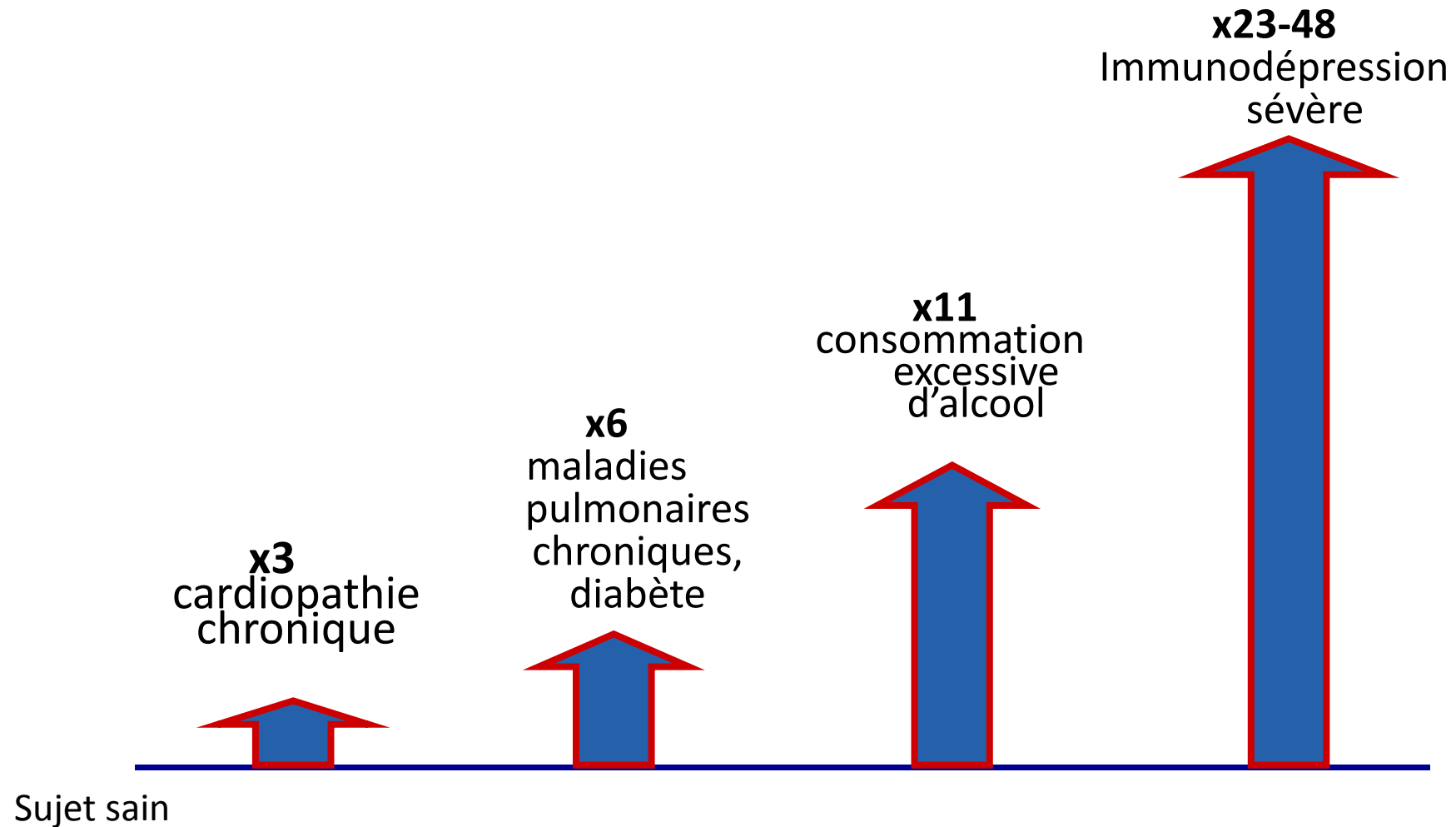
1. Pneumonia. In: European lung white book. ELF Lung diseases Pneumonia. Burden in Europe. edn. Sheffield, UK: European Respiratory Society/European Lung Foundation. 2003:55e65.

Qui?

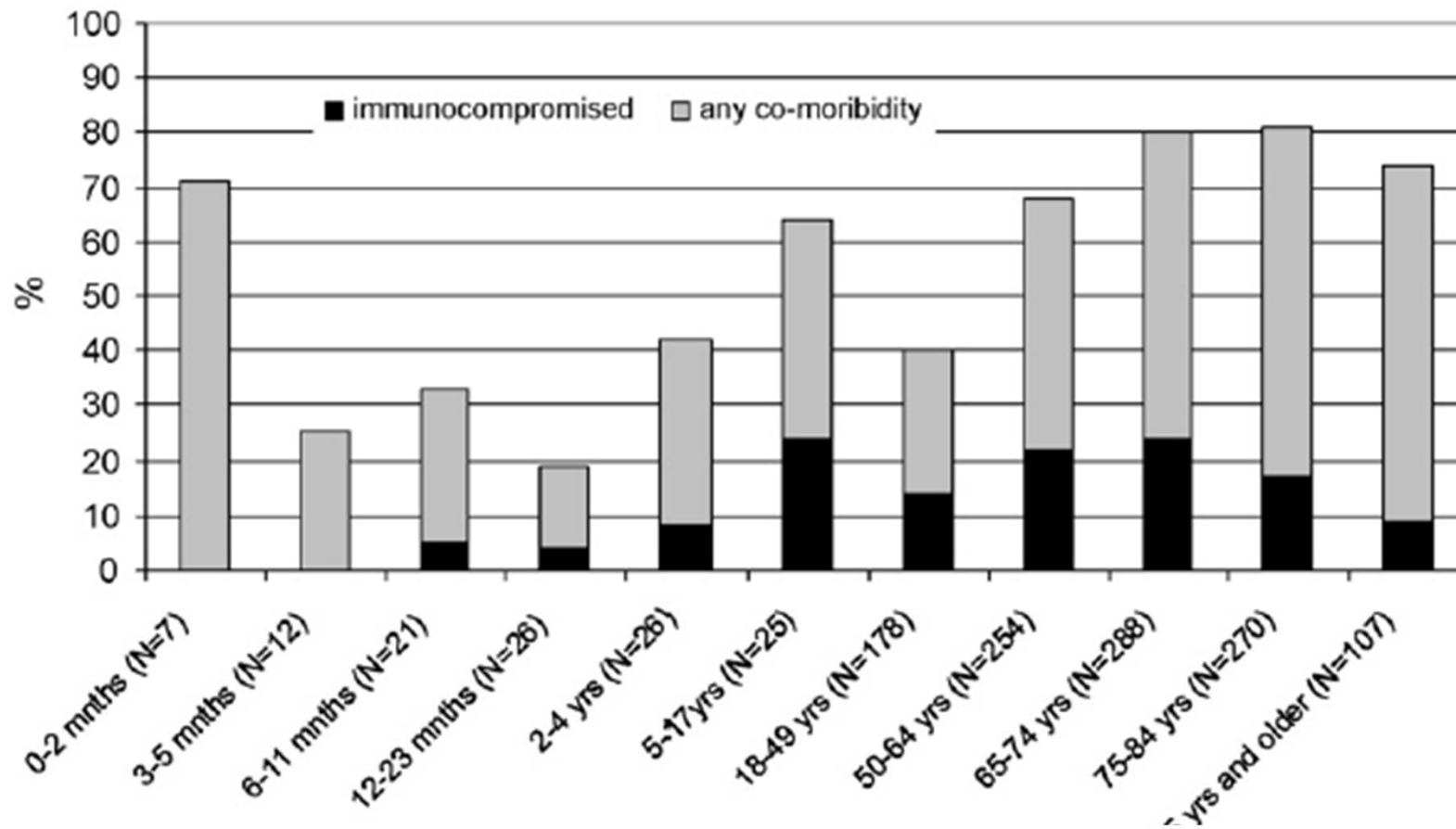
AGE premier facteur de risque pneumonie



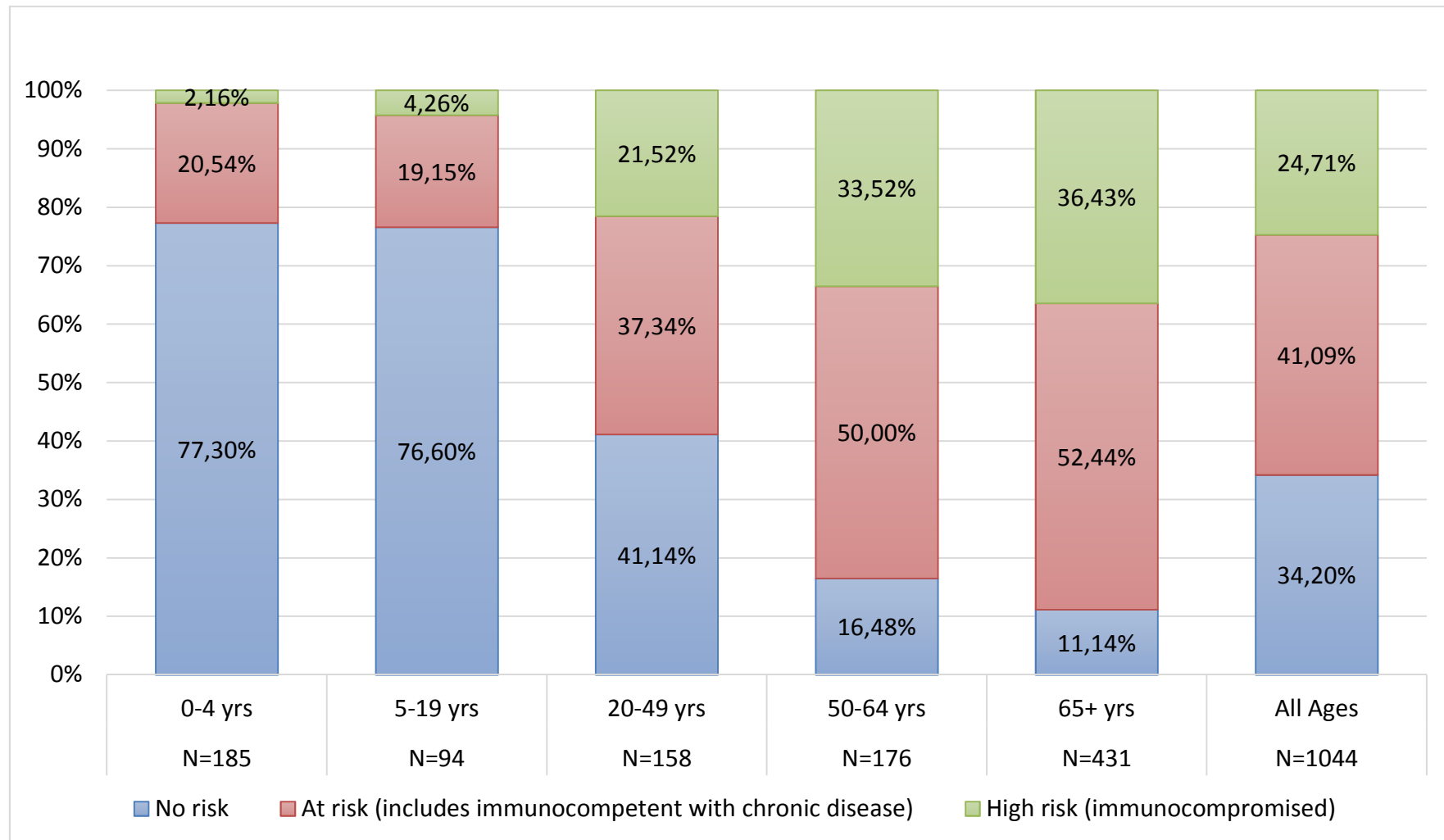
comorbidités et risque d'infection invasive à pneumocoque



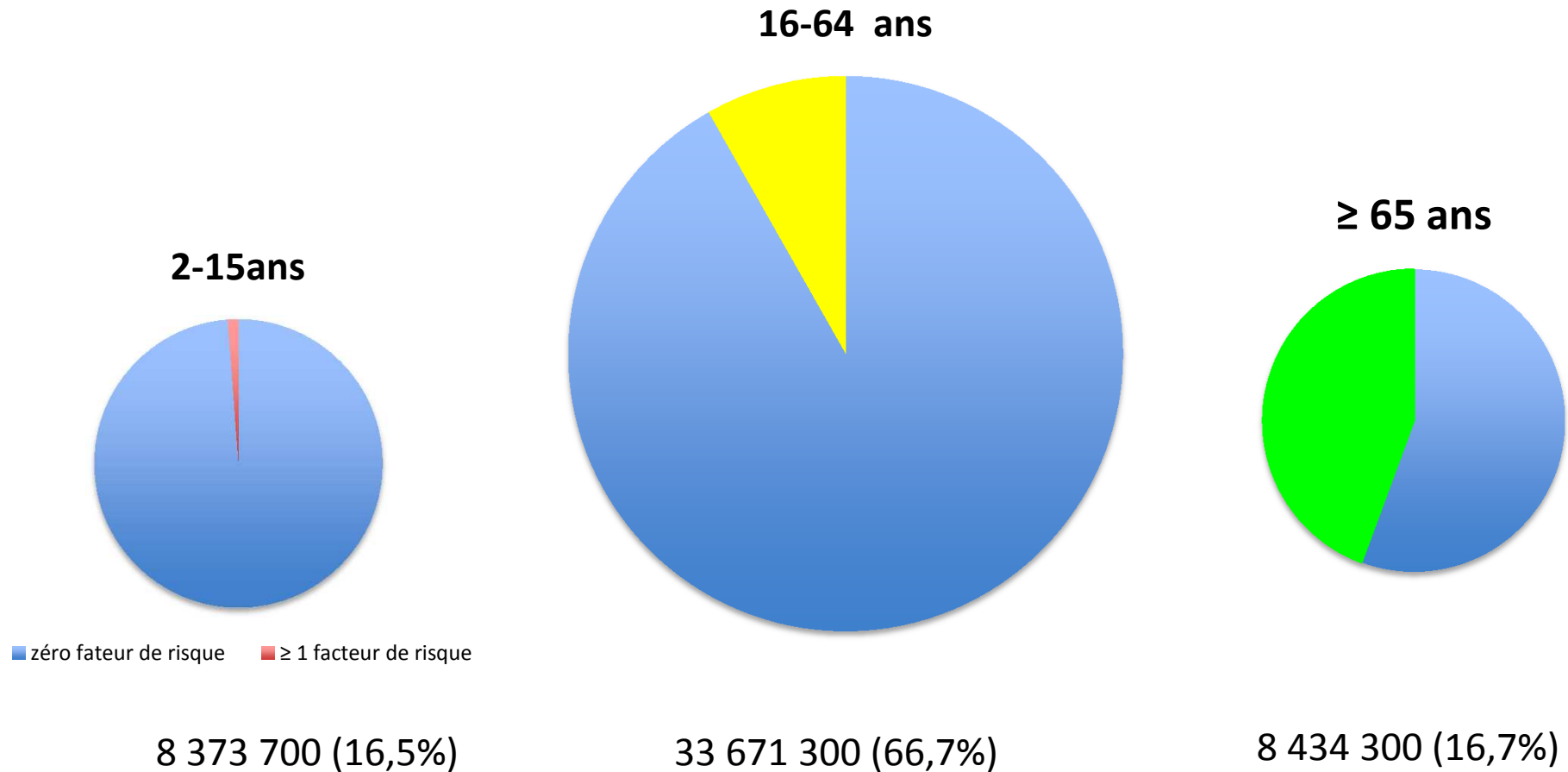
comorbidités et immunodépressions au cours des infections invasives à pneumocoque aux Pays-Bas



Comorbidité et Pneumonie à pneumocoque en Rhône Alpes

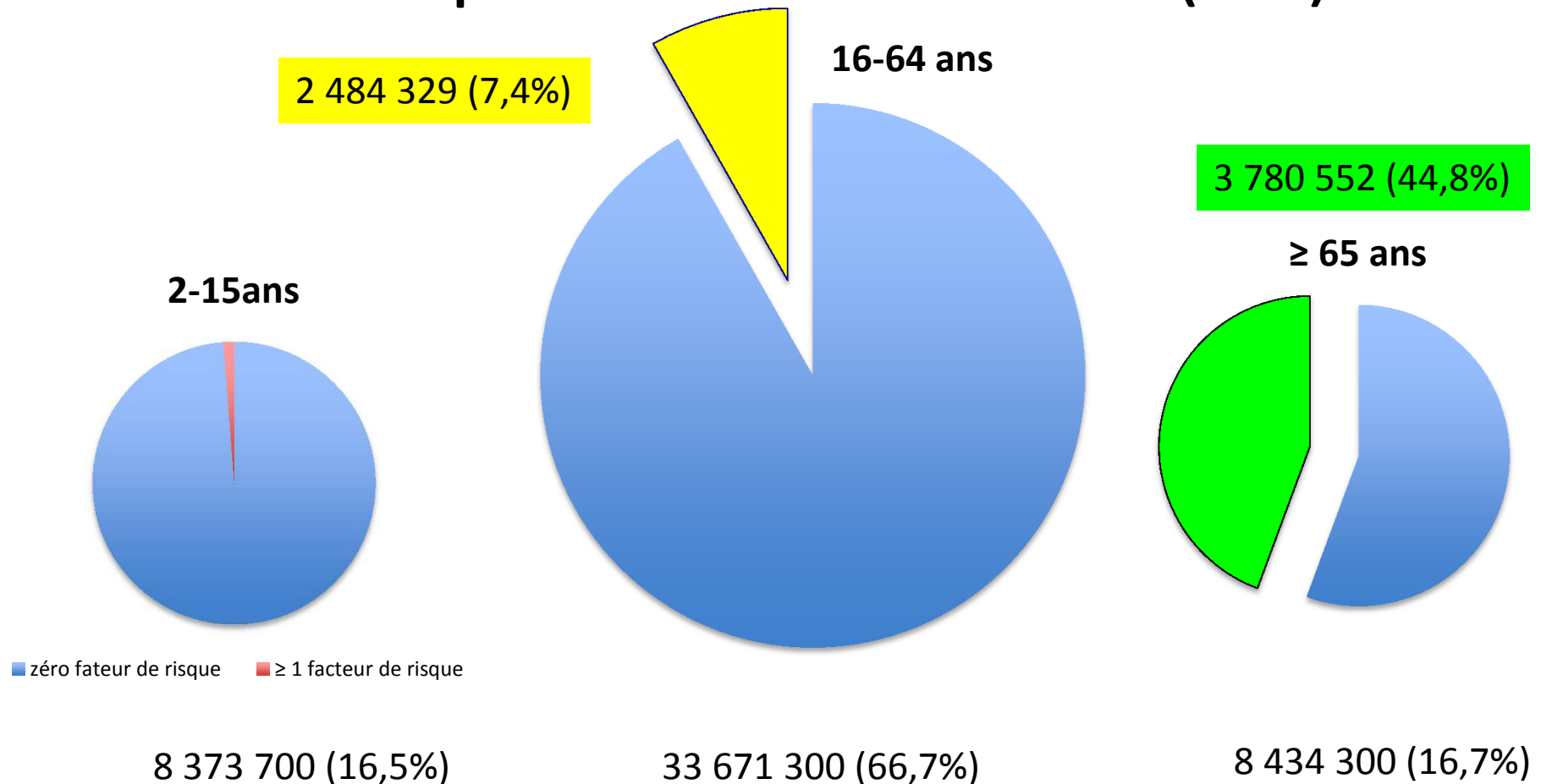


Place dans la population des facteurs de risque au cours des IIP (GB)

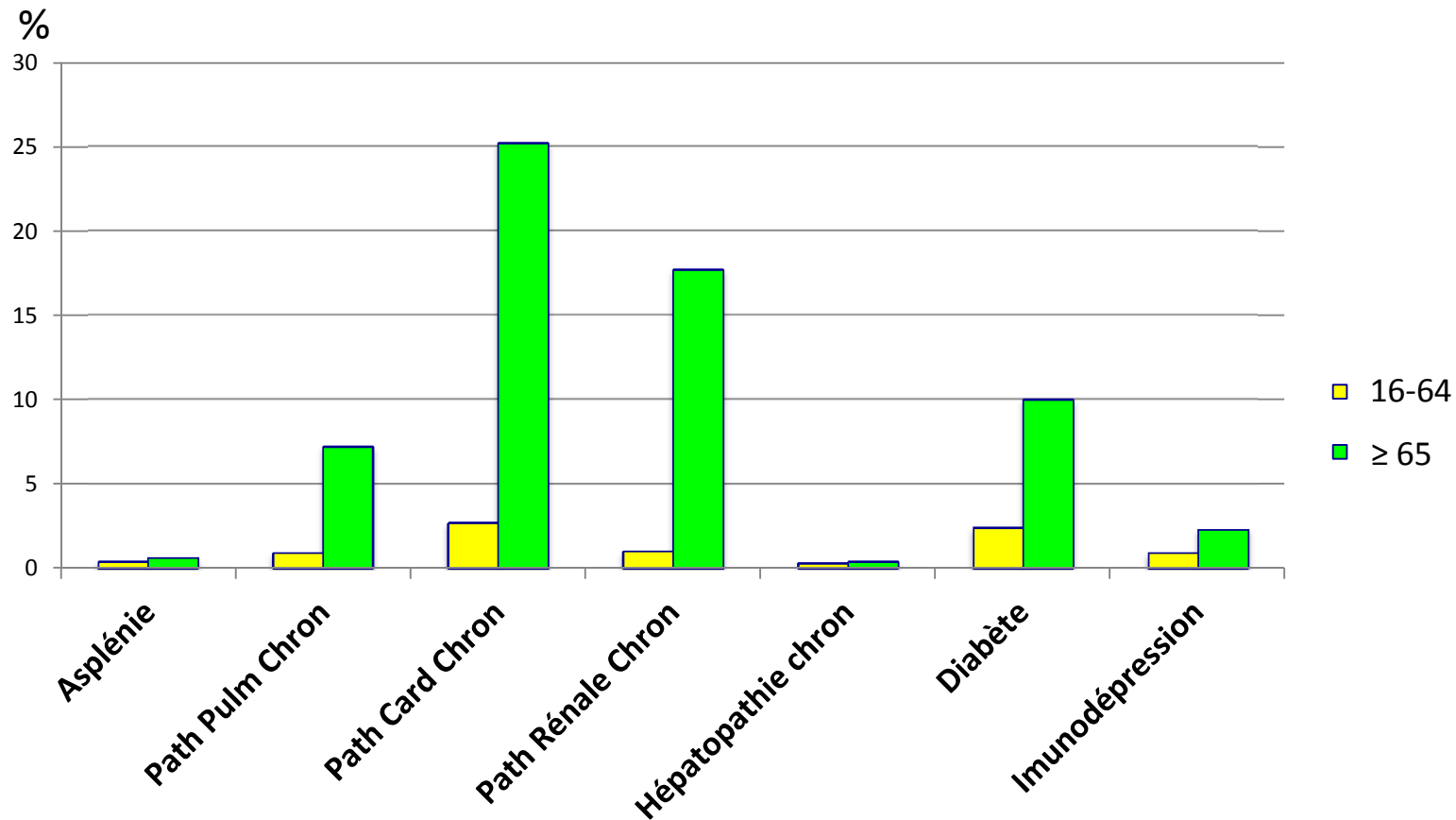


D'après Van Hoek J infect 2012; 65:17-24
JCB 2013

Place dans la population des facteurs de risque au cours des IIP (GB)



Nature des comorbidités selon l'âge (IIP)

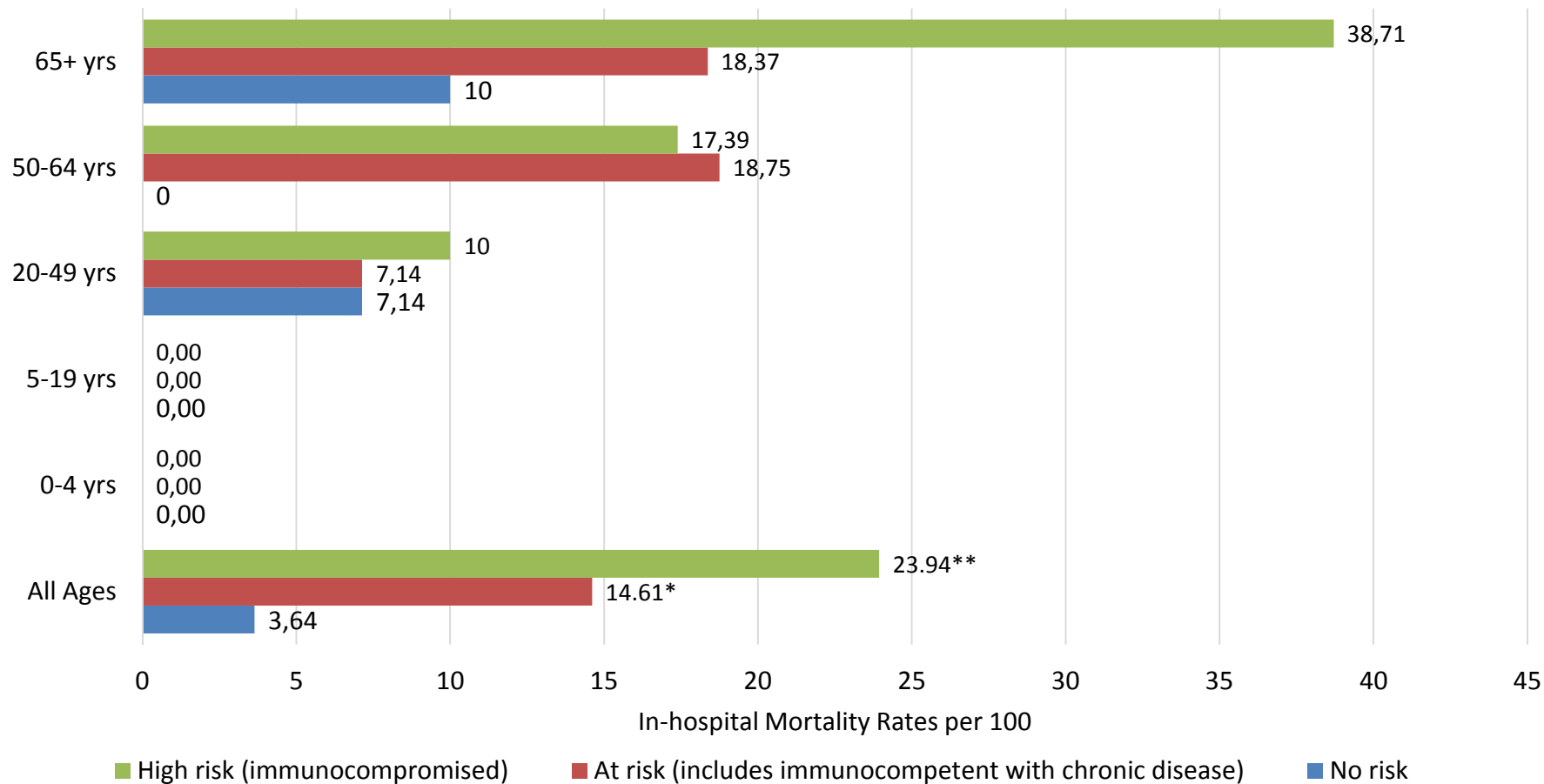


Incidence des IIP : 16-64 ans = 5,2/100 000 ≥ 65 ans = 17,9/100 000

Taux de mortalité selon l'âge et les comorbidités en cas d'IIP

	16-64 ans		≥ 65 ans	
	%	OR	%	OR
Population globale	10,2		31,5	
Pas de risque	5,4	1	29,1	1
≥ 1 risque	18,2	3,9	33,0	1,2
Asplénie	10,5	2,0	12,0	0,3
Pathologie respiratoire chronique	18,3	3,9	32,9	1,2
Cardiopathie chronique	19,7	4,3	36,2	1,4
Néphropathie chronique	26,1	6,2	44,0	1,9
Hépatopathie chronique	37,1	10,3	53,3	2,8
Diabète	15,4	3,2	29,0	1,0
Immunodépression	15,4	3,2	29,9	1,0
Infection VIH	8,5	1,6	-	

Mortalité hospitalière et bactériémie à pneumocoque selon le niveau de risque en Rhône alpes en 2010



Comparisons of no risk group to each of the other comorbidity groups (at risk, high risk) used Chi-squared or Fisher's exact test;
 * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$

La fréquence des comorbidités chez les patients ≥ 50 ans avec une IIP augmente

	1998-1999	2002-2003
Diabète	15,3 %	21,8 %
BPCO	21,7 %	25,0 %
Traitement immunosuppresseur	6,6 %	9,1 %
Immunodépression	19,5 %	23,0 %
Autres comorbidités	53,9 %	62,6 %

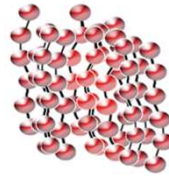
Lexau JAMA. 2005; 294:2043-51

incidence IIP chez les sujets à risque : 8,8 / 100 000 avant versus 34,9 après VPC 7

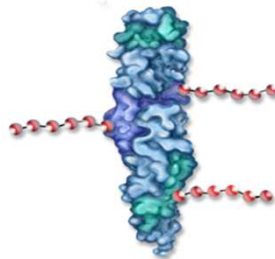
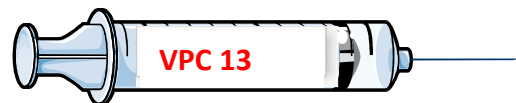
Comment?

- Type de vaccin
- Schémas vaccinaux
- Les questions posées par ces schémas

Deux vaccins chez l'adulte



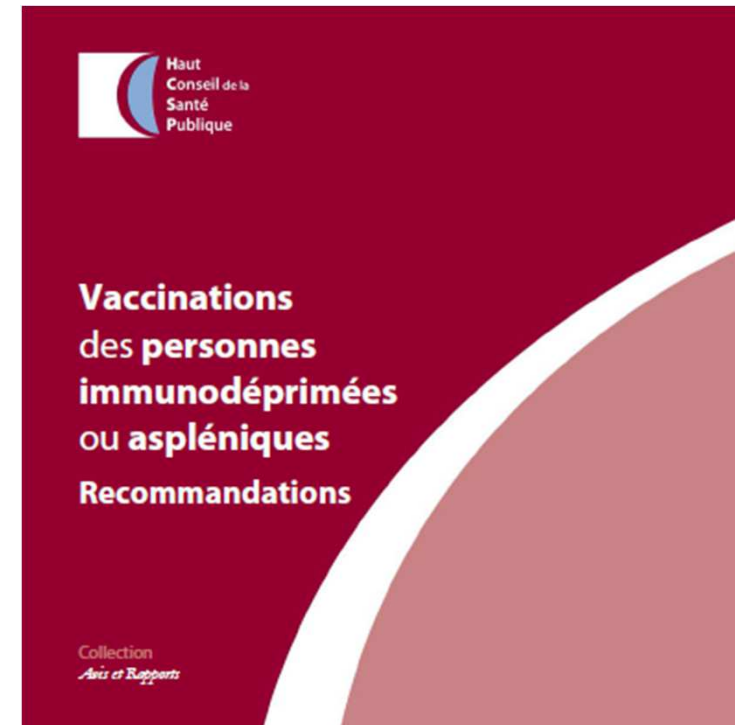
Lymphocyte B dépendant
Bonne couverture sérotypique
IgM IgG, peu affines
Pas de mémoire
Pas d'impact sur le portage



Réponse T dépendante
Couverture sur sérotypes AB
résistants et agressifs
IgG + affines (AOP)
Mémoire immunitaire
Réduction sur portage

Place du PCV13 après 2 ans

Le Comité technique des vaccinations a mis en place un groupe de travail dans le but de déterminer la place du vaccin pneumococcique conjugué 13 valent VPC 13 pour la prévention des infections à pneumocoque **chez les personnes âgées de plus de 2 ans.** Par ailleurs, dans le cadre plus vaste de la vaccination des personnes immunodéprimées, des recommandations concernant le pneumocoque ont déjà été émises [2].



Précautions d'usage du HCSP

Le Haut Conseil de la santé publique souligne en préambule les difficultés générées par les points suivants :

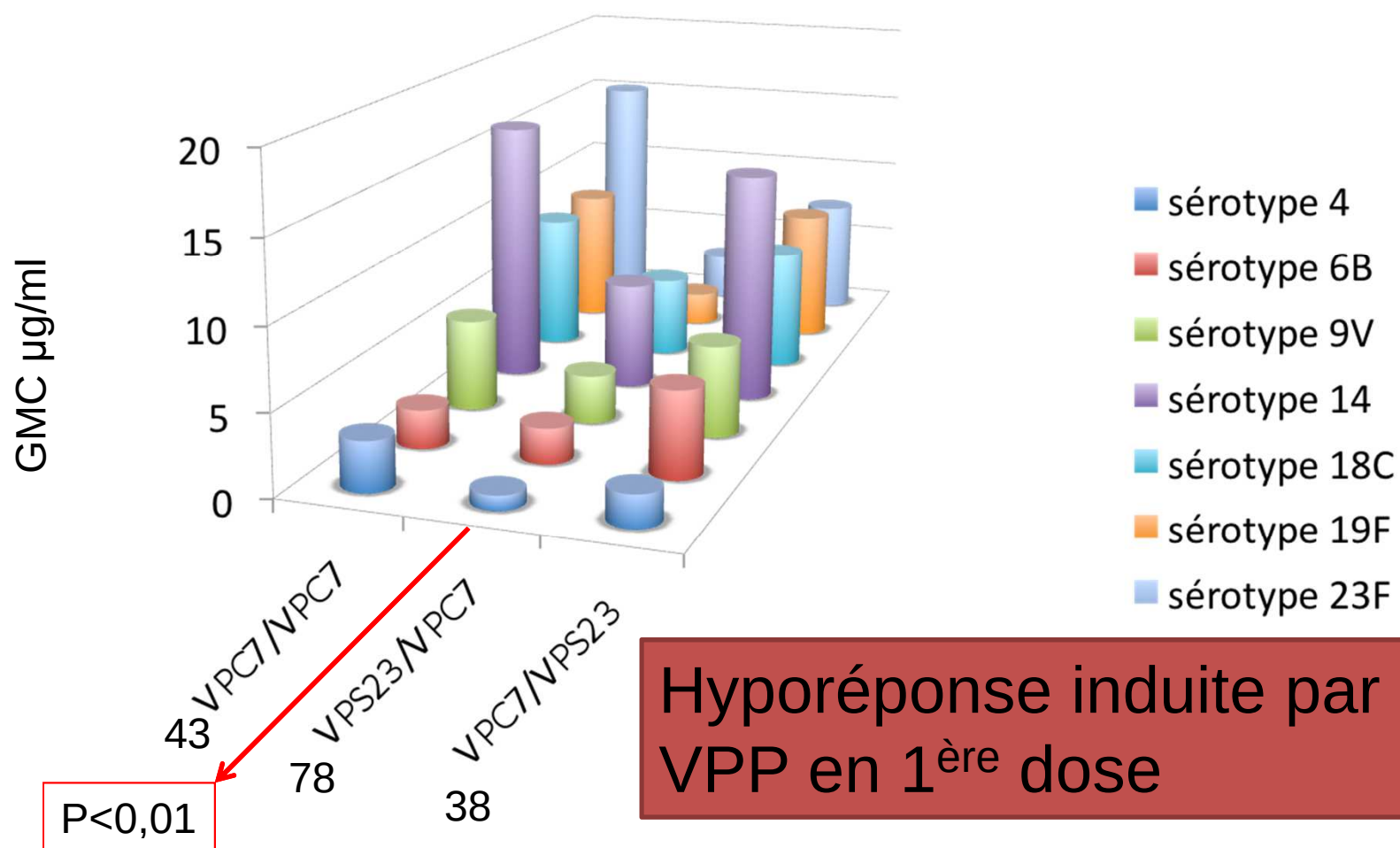
- l'évolutivité des tranches d'âge concernées par l'AMM durant la période d'expertise ;
- l'incertitude concernant l'impact de la vaccination des adultes. En effet, il est attendu que la vaccination des enfants avec une couverture vaccinale élevée entraîne une immunité de groupe avec un impact sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) de l'adulte : une vaccination large des adultes en dehors des personnes à risque avéré aurait d'autant moins d'intérêt que cet impact serait plus fort.
- l'effet protecteur de cette vaccination vis-à-vis des pneumonies chez l'adulte^{*} ne devrait être connu qu'en 2014 après publication des résultats de l'étude d'efficience actuellement en cours aux Pays-Bas [3].

^{*} CAPITA concerne la population générale avec pour objectif principal la prévention des pneumonies

Rationnel des recommandations

- Immunogénicité
- Couverture sérotypique
- Le corpus de données cliniques sur le vaccin polysaccharidique

Réponse à 1 mois après 2^{ème} injection VPC ou VPS à M12 selon ≠ schémas

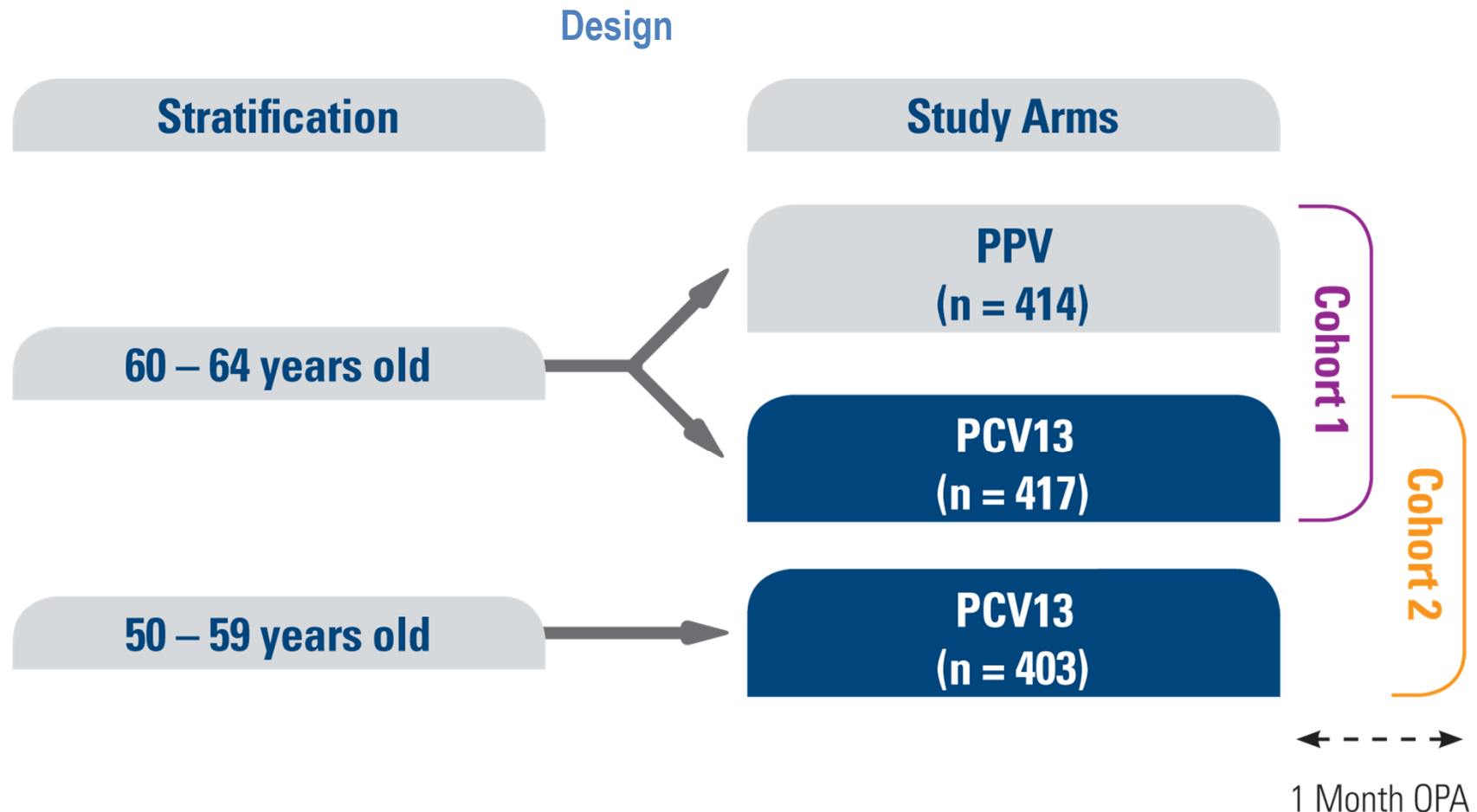


Résultats similaires en OPA

JCB 2013

De Roux C | D. 46, 1015–1023 (2008)

Immunogénicité comparée du VPC 13 et VPP étude 004 de non infériorité chez des adultes 50-64 ans naïfs de VPS



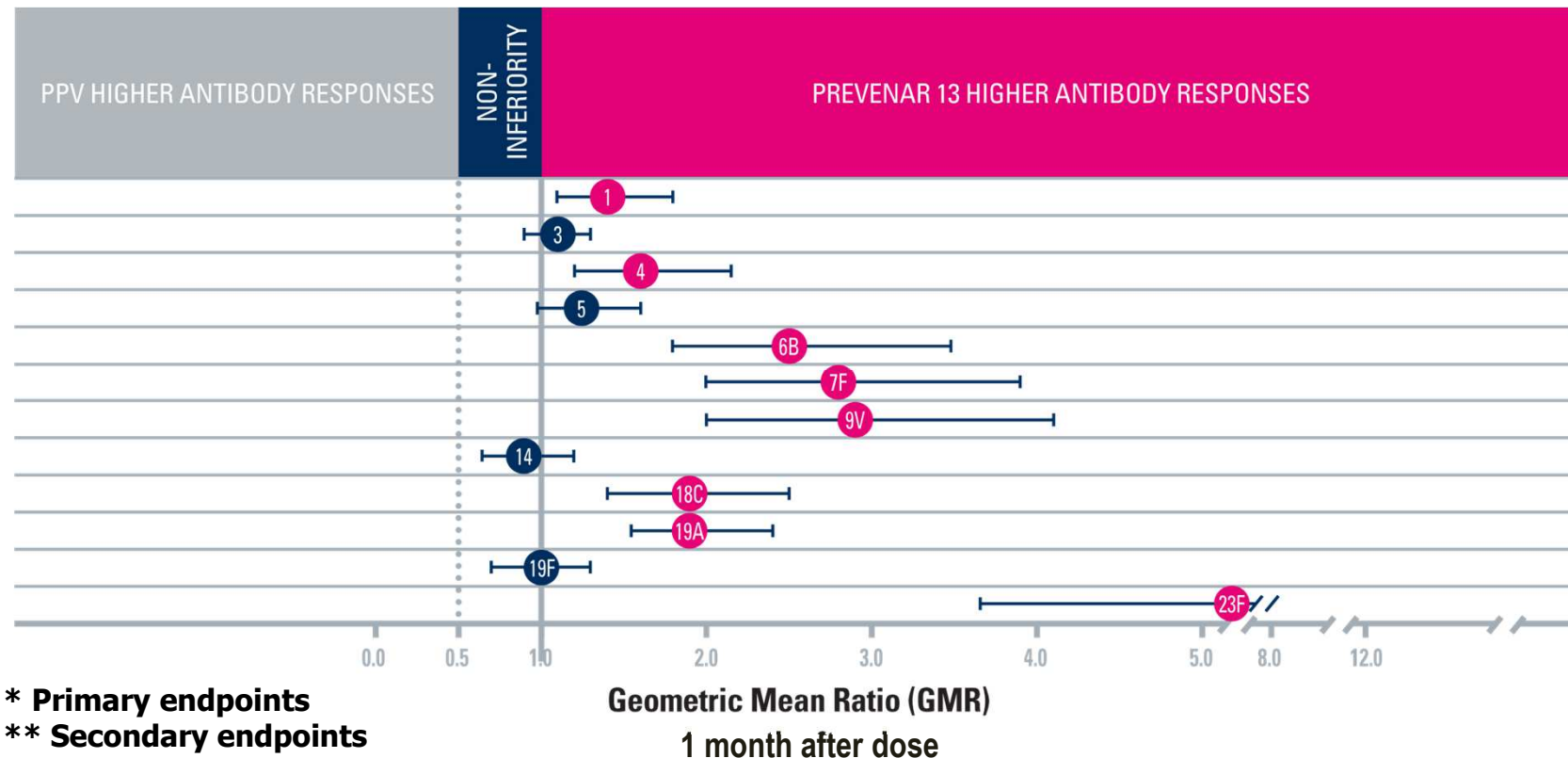
Cohort 1 mean age : 62
Cohort 2 mean age : 54

JCB 2013
Jackson Vaccine 31 (2013) 3577– 3584

Immunogénicité VPC 13 versus VPP 23 chez les sujets de 55-64 ans

Etude 004

- Les Ac induits par PCV 13 sont non inférieurs à ceux induits par VPS 23 de mêmes sérotypes*
- La réponse est supérieure pour 8 des 12 sérotypes* en commun et pour le 6A**



Avis HCSP avril 2013

liste commune de personnes éligibles à la vaccination contre le pneumocoque, enfants >2 ans et les adultes :

➤ **patients non immunodéprimés** porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP :

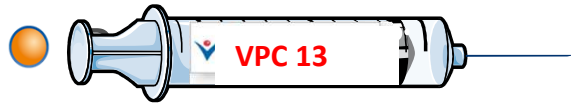
- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- insuffisance respiratoire chronique, BPCO, emphysème ;
- asthmes sévères sous traitement continu ;
- insuffisance rénale * ;
- hépatopathies chroniques d'origine alcoolique ou non ;
- diabète non équilibré par le simple régime ;
- patients présentant une brèche ostéo-méningée ou candidats à des implants cochléaires**

* à l'exclusion des syndromes néphrotiques

**à considérer comme immunodéprimés.

Asthme et tabagisme considérés comme facteur de risque et indication vaccination aux US

Population générale : Recommandations actuelles



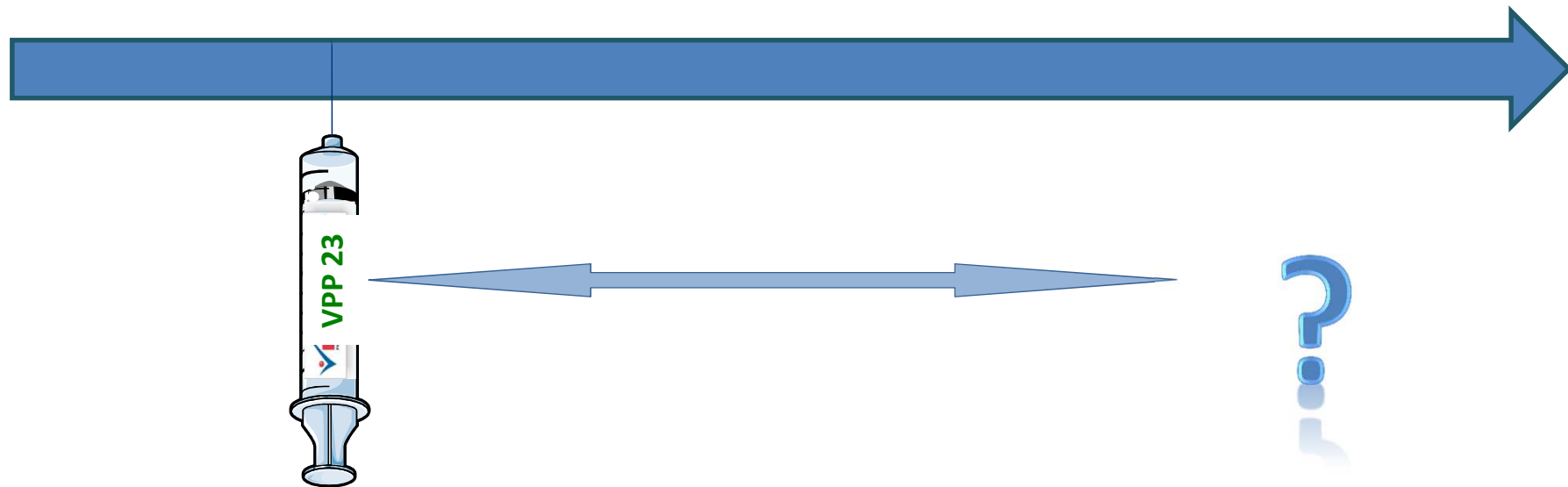
- recommandations systématiques < 5 ans
 - < 2 ans (Schéma 2+1 M2-4-11)
 - 2-5 ans si facteurs de risque M0-2 PCV13, suivi PPV23 après au moins 8 semaines
- Extension d'AMM sans recommandations actuelles dans le calendrier vaccinal chez :
 - adultes de + 50 ans
 - 2 à 17 ans révolus



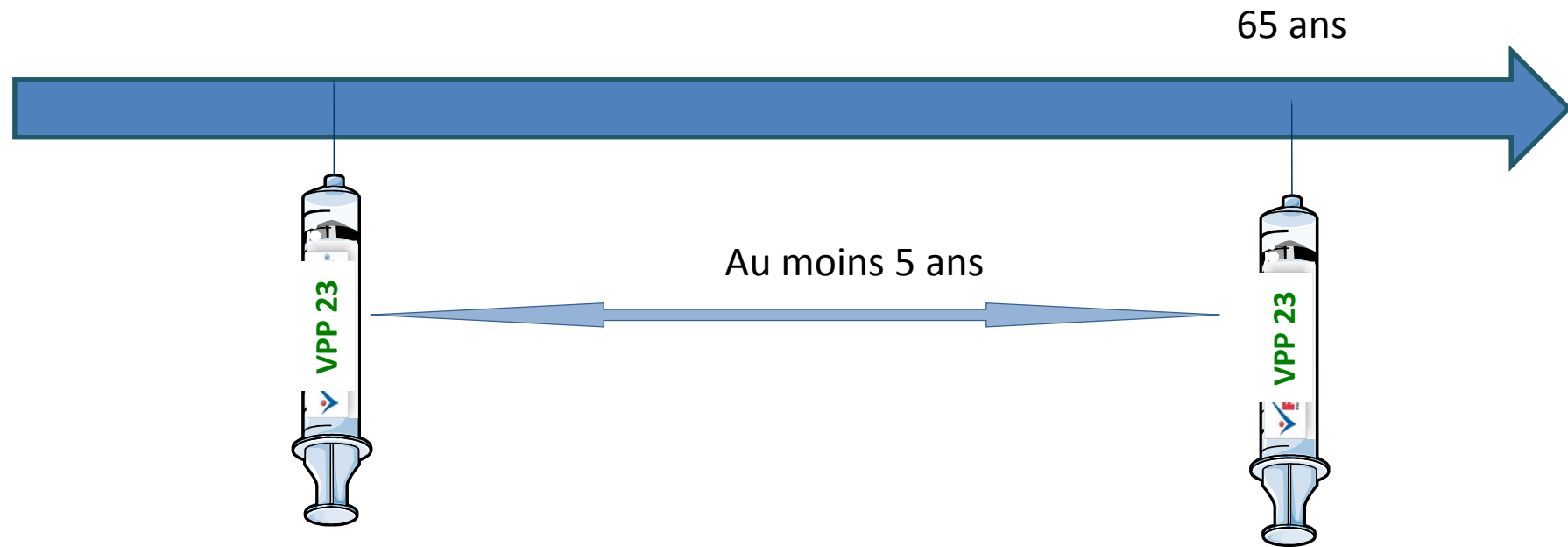
- > 5 ans sujets à risque - 1 dose (discussion sur 2nde dose remise à plus tard)

Pour les patients âgés de plus de 5 ans et les adultes appartenant à la liste des malades présentant un risque élevé d'IIP sans immunodépression ni brèche ni implant, le vaccin recommandé reste le vaccin PPV 23.

Enfants âgés de plus de 5 ans et adultes non
antérieurement vaccinés



Adultes 19-64 ans sans facteurs de risque : recommandations US



JCB 2013

ACIP 2012

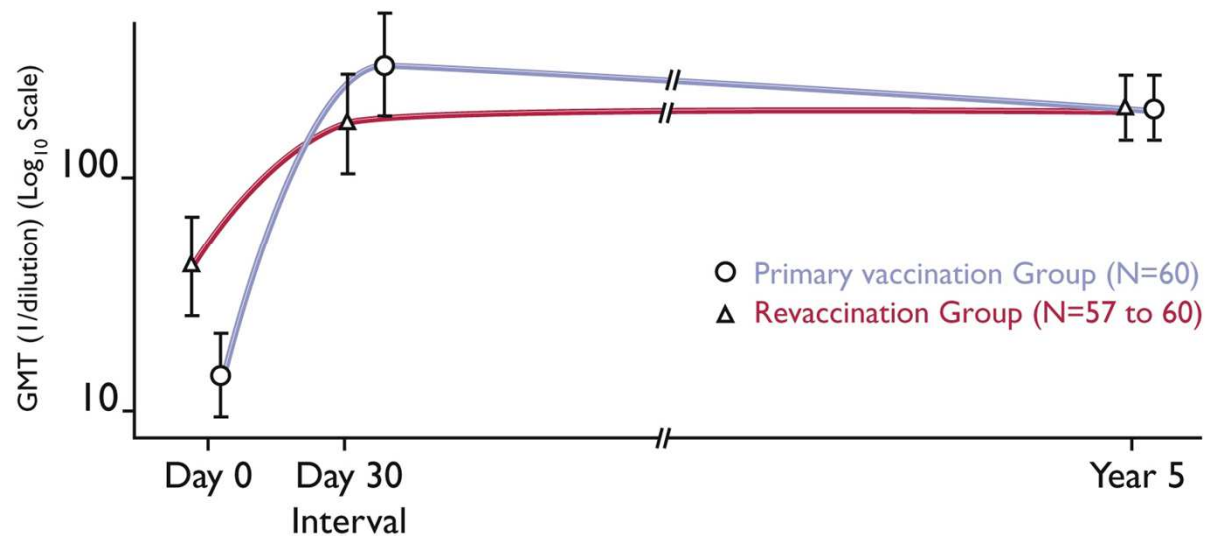
Revaccination with PPV23 allows to extend immunity

- **PPV23 revaccination was comparable to primary vaccination for inducing elevated and persistent functional and IgG antibody responses^{1a}**

Analysis of the antibody response of n=120 subjects (mean age 71 years) adapted from Manoff.

Substudy conducted to evaluate opsonic antibody responses to serotypes 4,14,23F.*

GMTs and 95%CI measured by OPK for subjects ≥ 65 years receiving primary vaccination for pneumococcal serotype 23F.



Courtesy D Fedson

*seroprotective levels have not been established

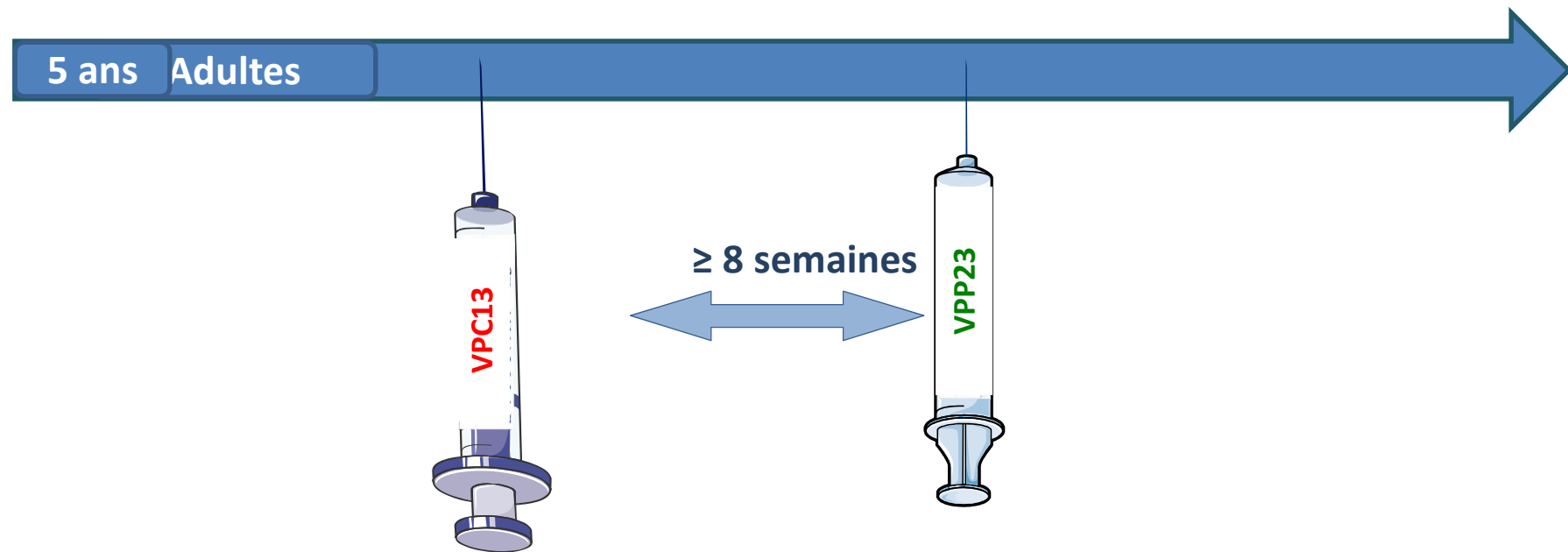
1. Manoff SB, J Infect Dis, 2010 ;2. Musher DM, J Infect Dis, 2010

Avis HCSP avril 2013



- **patients immunodéprimés** : patients concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés élargies aux patients atteints de syndrome néphrotique
- patients **aspléniques ou hypospléniques** (incluant les drépanocytoses majeures) ;
 - patients atteints de **déficits immunitaires héréditaires** ;
 - patients **infectés par le VIH**, quel que soit le statut immunologique ;
 - patients **sous chimiothérapie** pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;
 - patients **transplantés** ou en attente de transplantation d'organe solide ;
 - patients **greffés** de cellules souches hématopoïétiques ;
 - patients traités par **immunosuppresseur**, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
 - patients atteints de **syndrome néphrotique**.

Enfants > 5 ans et adultes non vaccinés préalablement par VPS 23 immunodéprimés



Actuellement, l'administration du vaccin conjugué 13-valent chez les personnes âgées de 18 à 50 ans se fait hors AMM

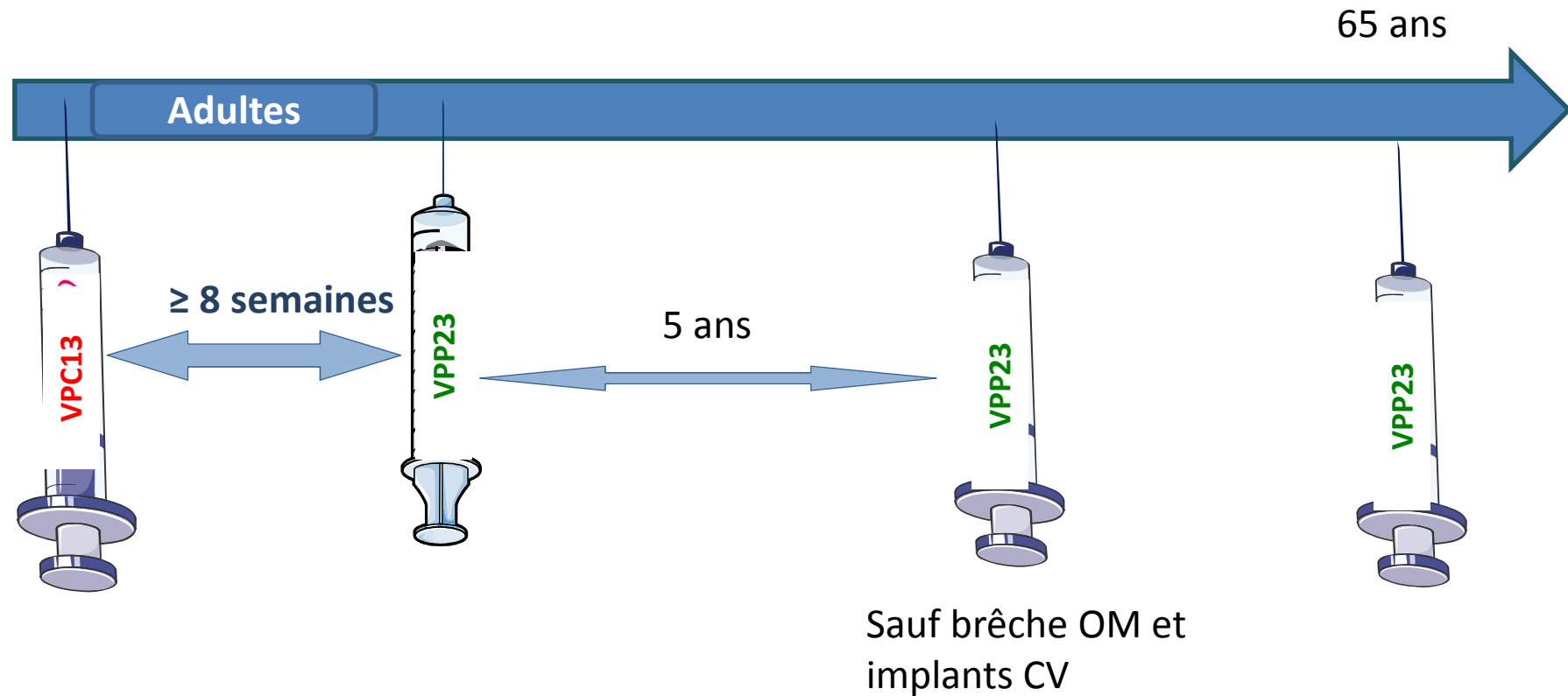
Considérations particulières

- VIH : CV < seuil, CD4 > 200, y compris si > 500 sous ARV.
- Splénectomisés (15 j avant si possible sinon J+ 15 postsplénectomie)
- Greffés : mise à jour avant greffe risque accru dans les 6 mois post-greffe, sinon vacciner après M6 post-greffe

Chimiothérapie Tumeurs malignes

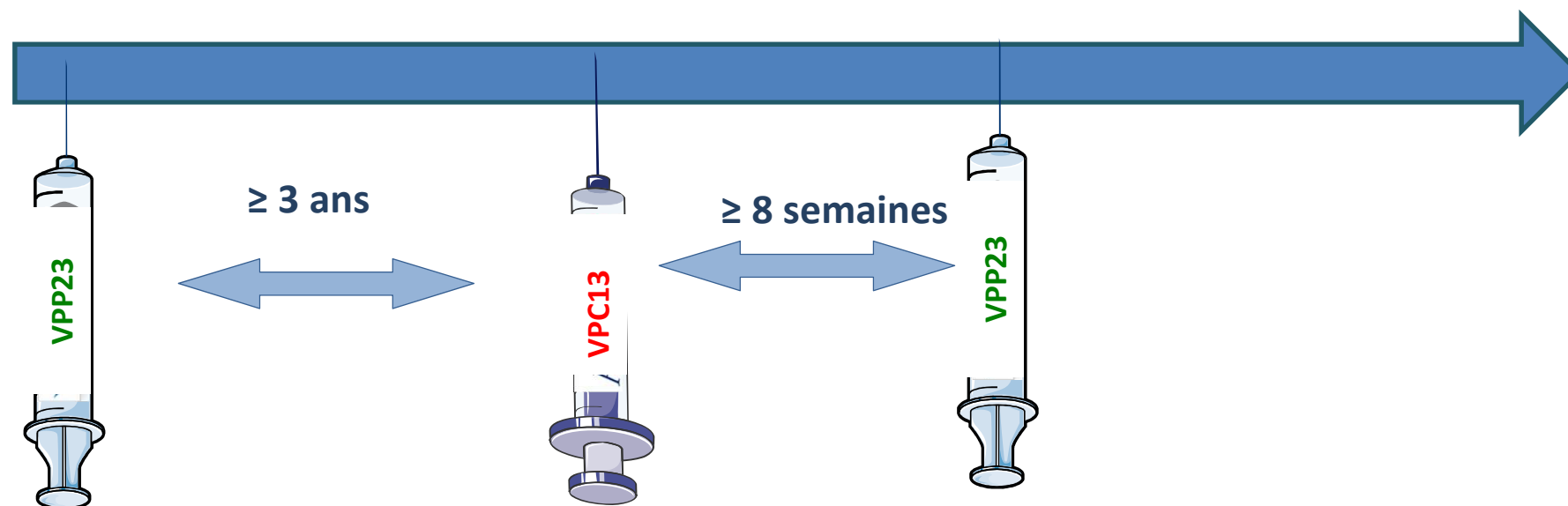
- En cours de chimiothérapie : schémas généraux selon l'âge
- Après chimiothérapie rappel 3 mois après arrêt :
adultes qui seraient encore à risque élevé IIP : VPC13 puis
PPV23 après 8 semaines

Adultes 19-64 ans immunodéprimés non vaccinés préalablement (recommandations US)



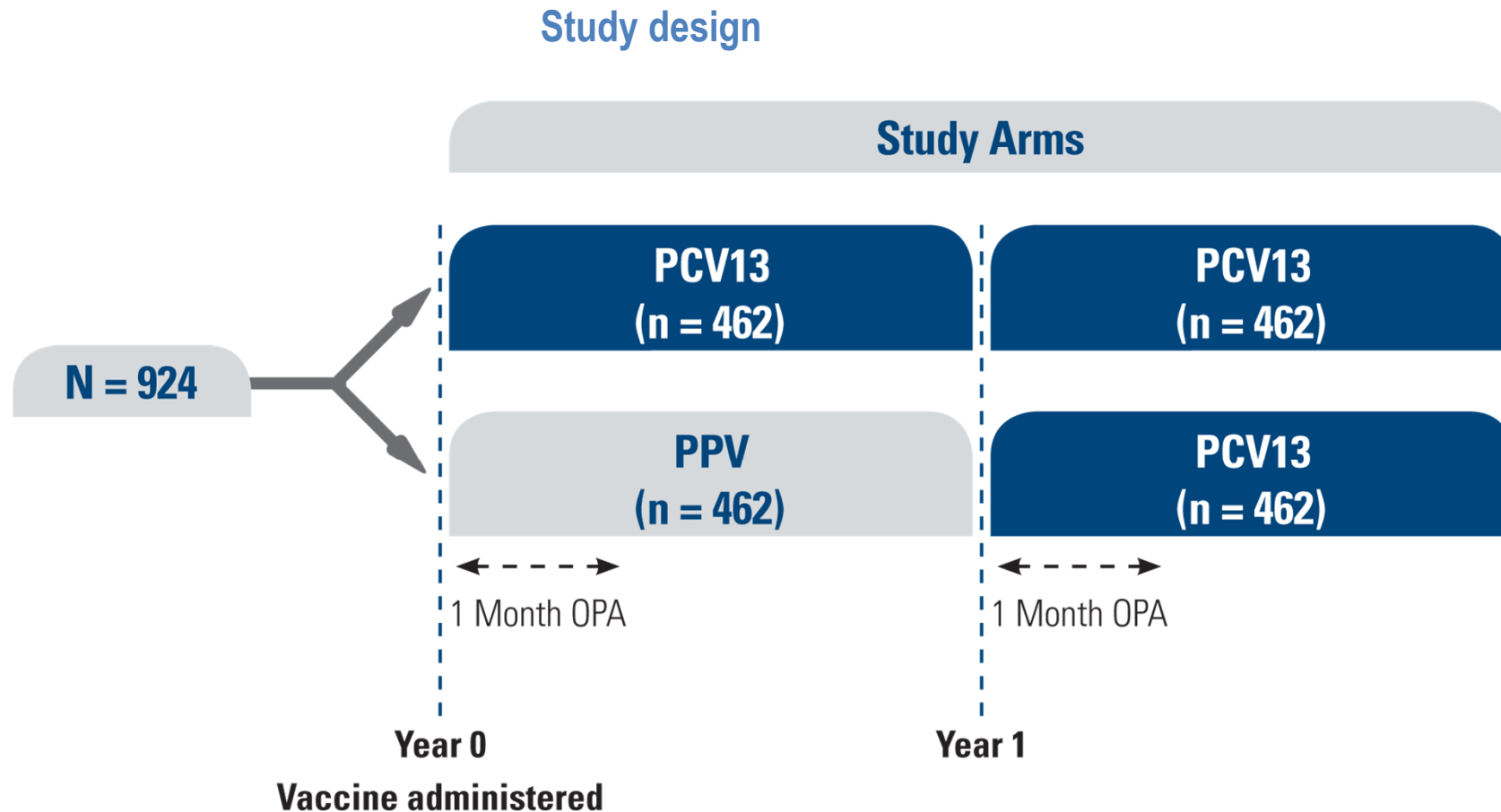
Enfants >5 ans et adultes préalablement vaccinés

Les personnes vaccinées depuis plus de 3 ans avec le vaccin VPS23, reçoivent une dose de vaccin VPC 13 suivie, 8 semaines plus tard, d'une dose de vaccin VPS 23.



Actuellement, l'administration du vaccin conjugué 13-valent chez les personnes âgées de 18 à 50 ans se fait hors AMM

Etude 3005: étude pivotale de non infériorité chez des adultes ≥ 70 ans ayant reçu une dose de VPP 23; 5 ans auparavant



Mean age: 77 years

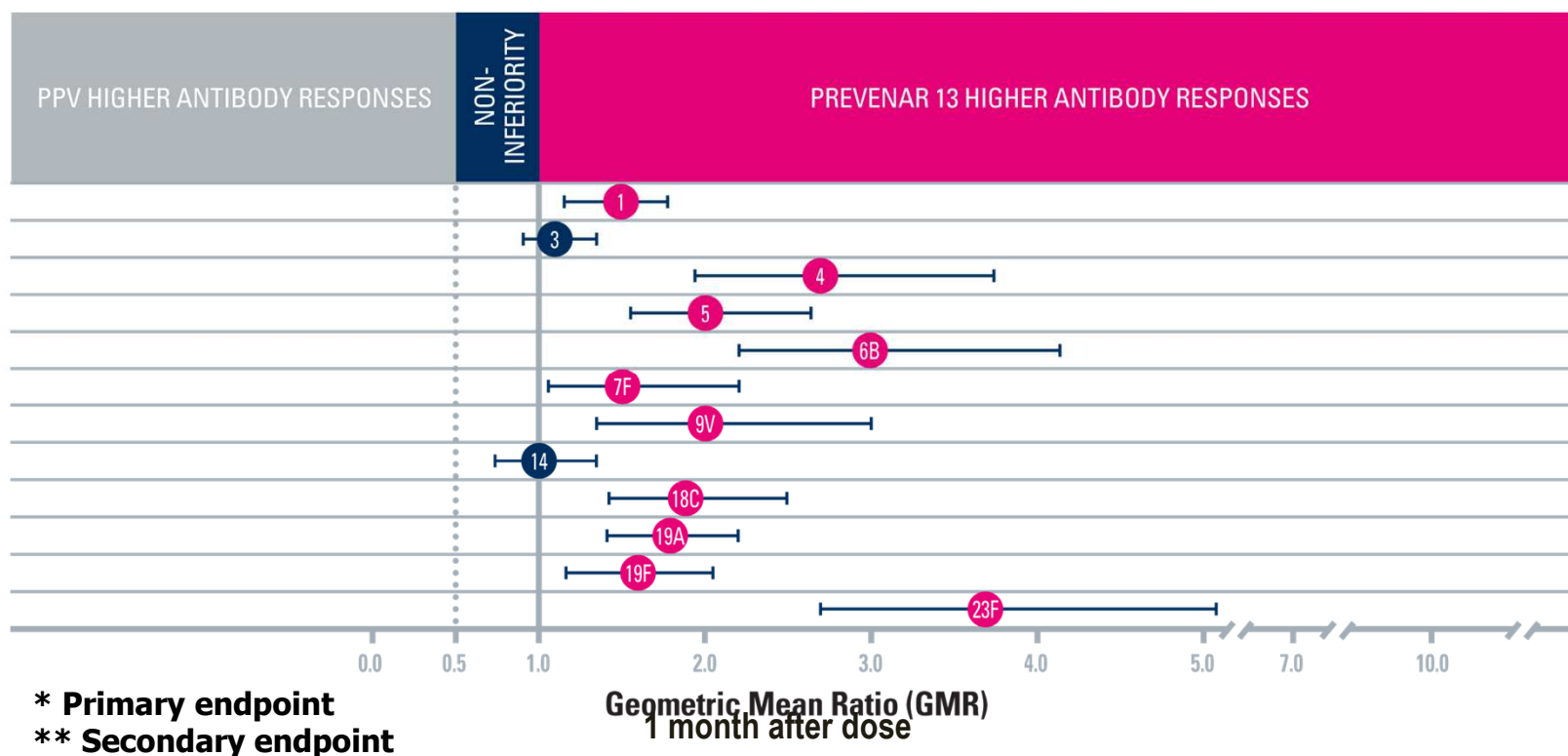
* Pre-immunised with PPV ≥ 5 years

Jackson Vaccine 31 (2013) 3585– 3593

VPC 13 induit des AC chez les patients ≥ 70 ans préalablement vaccinés avec le VPP 23

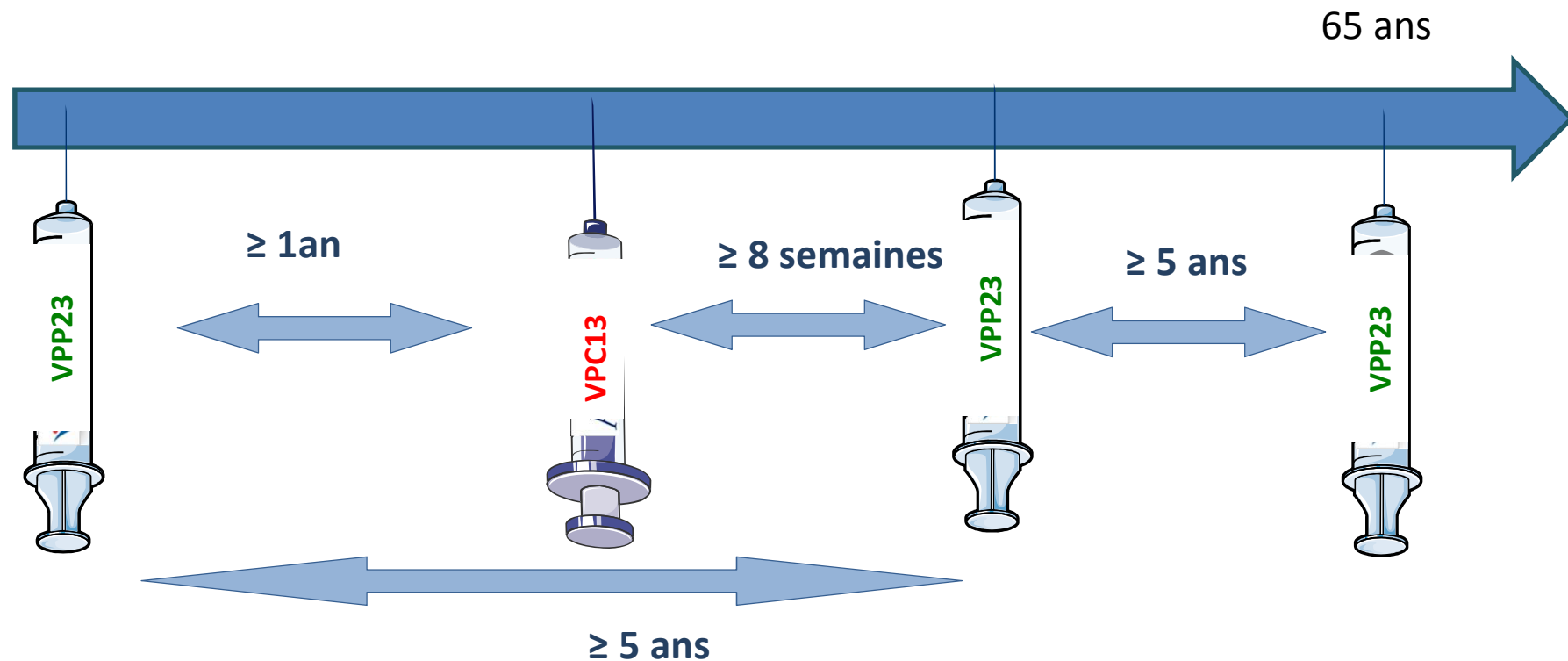
Study 3005

- Les anticorps induits par le VPC 13 sont non inférieurs à ceux induits par le VPP23 pour les sérotypes communs *
- Le VPC 13 induit une réponse anticorps plus importante pour 10 sérotypes communs ** et pour le 6A*



For serotype 6A, which is unique to Prevenar 13, a statistically significantly greater response was defined as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR being greater than 2.

Adultes 19-64 ans préalablement vaccinés VPP23 recommandations US

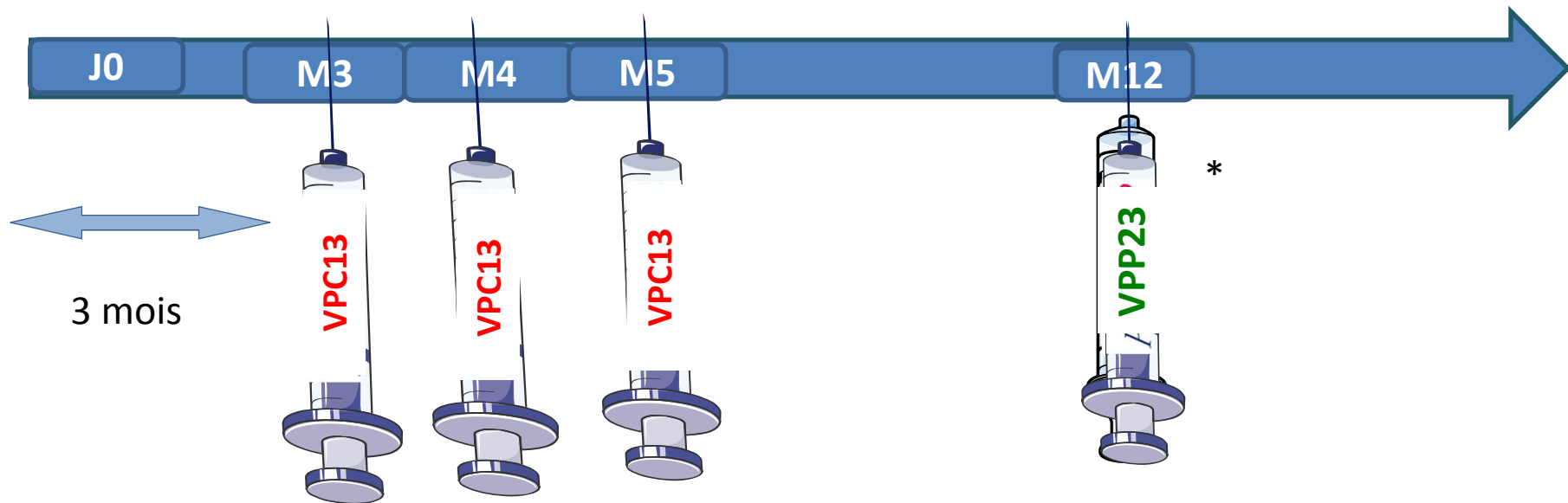
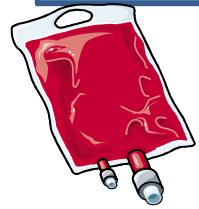


Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques

- Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont suivies d'une perte des **Lymphocytes T et B** nécessaires à l'induction d'une réponse vaccinale ou au maintien de la mémoire immunitaire vaccinale, induisant un déficit immunitaire prolongé
- La reconstitution immunitaire post greffe lente, lymphocytes T très bas au cours **des 3 premiers mois post-greffe**.
- Les **cellules T**, naïves nécessaires à l'induction de nouvelles réponses vaccinales ne sont détectables qu'après plusieurs mois
- Les **cellules B**, absentes les 3-6 premiers mois, requièrent 1 an pour se reconstituer
- Les greffes CSH qu'elles soient autologues ou allogéniques, entraînent une diminution / disparition des titres d'anticorps dirigés contre les maladies infectieuses à prévention vaccinale. Il est nécessaire de **vacciner ou revacciner dès que possible après la greffe de CSH** et chaque fois que l'immunité du vaccin fait attendre un rapport bénéfice / risque positif

Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques

J0= Greffe de Cellules Souches



* En cas de rejet de greffe refaire une dose de VPC13

Indications au sein de l'UE et USA du vaccin conjugué 13-valent

Indications	Pays ou régions
Age critère suffisant en soi (et autres facteurs de risques > 50 ans > 60 ans > 65	Autriche, Grèce, Italie (région de Cagliari) Finlande Allemagne Danemark, Belgique
Etendues à tous les types de risque	Italie (quelques régions) Suède
Limitées aux hauts risques (immunodépression, Asplénie) Asplénie seule Grefe de Moelle	France, Espagne, USA Pays Bas Suisse

conclusion

- L'incidence des infections à pneumocoque croît avec l'âge, les comorbidités et du fait de la démographie
- La mortalité est élevée malgré l'antibiothérapie, après 65 ans, en cas de comorbidités
- Les comorbidités d'organe sont les plus fréquentes et les comorbidités liés à l'immunodépression sont les plus à risque
- L'incidence des comorbidités augmente chez les adultes au cours des infections invasives à pneumocoque
- Les coûts imputables sont en grande majorité associés aux hospitalisations

Qui? pour les autorités de santé

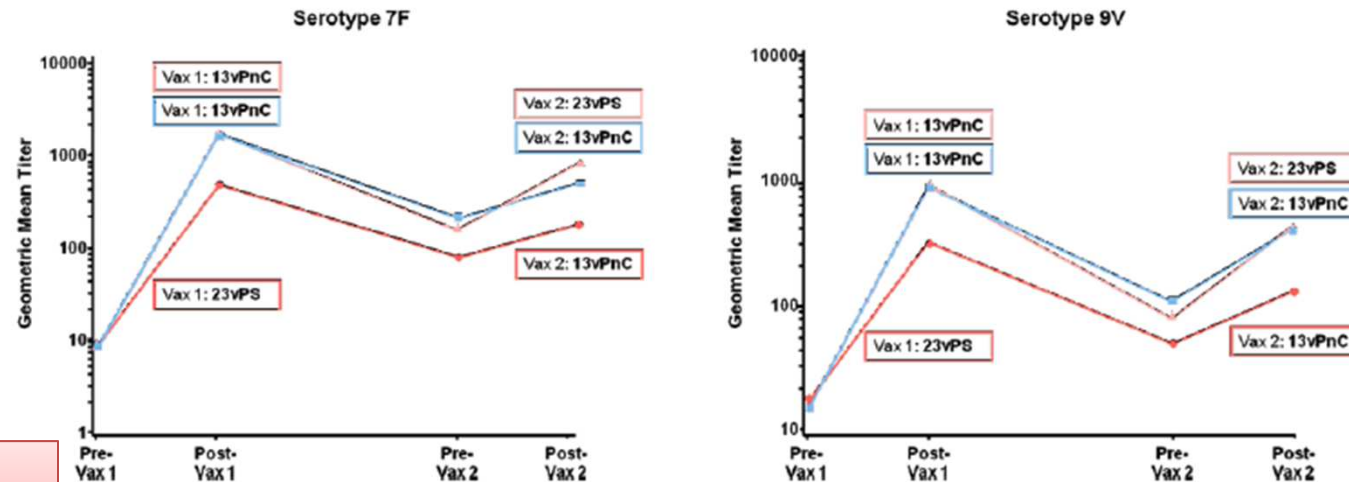
- Des réponses différentes suivant les pays y compris au sein de l'Europe:
 - Âge
 - Nombres et nature des comorbidités

Comment ?

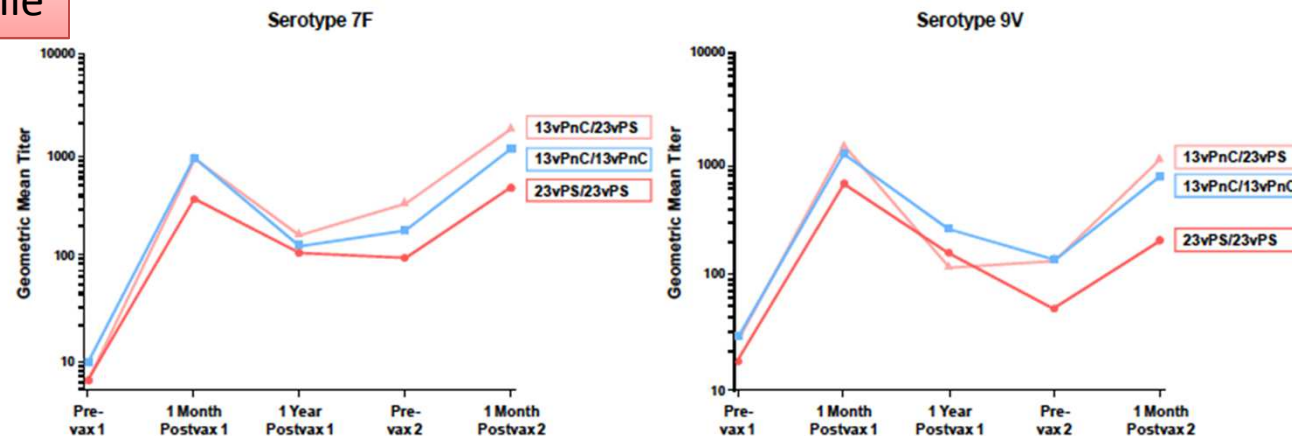
- Un consensus sur VPC suivi de VPP et non l'inverse
- Des schémas non définitivement établis
 - Revaccination avec le VPP ?
 - Quel est le meilleur schéma?

Quels délais entre les injections

Essai 0010
1 an d'intervalle



Extension Essai 004
3,5 à 4 ans d'intervalle



PCV 13 induit une mémoire immunitaire

La revaccination à 3,5-4 permet une restauration voire une augmentation des AC avec PCv13 mais aussi PPV23

Les réponses aux questions qui feront tout modifier

- L'effet de protection de groupe
 - l'élargissement au VPC13 chez l'enfant est-il suffisant pour protéger l'adulte?
 - Faut-il se limiter aux seuls hauts risques?
- Quelle efficacité du VPC 13 sur la prévention des pneumonies (CAPITA) ?
- Rôle du remplacement sérotypique
 - Chez l'enfant
 - Chez l'adulte, selon immunodépression ou non
- Nécessité d'une épidémiologie clinico-microbiologique

Les vaccins du futurs

- Développement d'un PCV 15
- Protéines communes du pneumocoque avec ou sans polysaccharide
- Un vaccin entier (SP non encapsulé) en cours de phase I en Afrique du Sud

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



JCB 2013

Comorbidité au cours des bactériémies à Pneumocoque en Rhône Alpes

