

Contribution du Collège de la Médecine Générale concernant la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque

Le Collège de la Médecine Générale propose une fiche synthétique pour expliquer les évolutions épidémiologiques, la composition des nouveaux vaccins, la stratégie qui conduit aux nouvelles recommandations ainsi que les schémas vaccinaux afin d'aider les médecins généralistes à proposer et expliquer les vaccins adaptés à leurs patients.

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est une bactérie courante des voies respiratoires supérieures, responsable de nombreuses infections, notamment des otites, sinusites, pneumonies, et surtout d'infections invasives (IIP) comme les méningites et bactériémies, en particulier chez les patients à risque.

Les sérotypes de pneumocoque varient au cours du temps et particulièrement depuis l'introduction successives des différents vaccins. Cela nécessite une adaptation constante de la composition des vaccins.

Quatre vaccins sont actuellement commercialisés en France. Mais la HAS a fait de nouvelles recommandations concernant les deux nouveaux vaccins Vaxneuvance® (VPC15) et Prevenar 20® (VPC20) qui sont désormais intégrés au calendrier vaccinal.

Le Collège de la Médecine Générale estime que :

- Chez l'enfant : même s'il n'y a pas encore de données d'efficacité clinique à ce jour, la couverture sérotypique du VPC15 (Vaxneuvance®) montre un bénéfice potentiel.
- Chez l'adulte il semble logique d'appliquer la recommandation de la HAS et de remplacer la vaccination VPC13 (Prevenar 13®) -VPP23 (Pneumovax®) par le VPC20 (Prevenar 20®).
Il incite les médecins généralistes à vérifier le statut vaccinal des patients éligibles de la vaccination antipneumococcique et de leur proposer désormais une vaccination avec une dose unique de VPC20.
- **Qu'il faudra évaluer l'impact clinique de ces nouveaux vaccins, ainsi que l'évolution des sérotypes pathogènes après leur introduction.**

Rappel

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est un diplocoque Gram-positif, bactérie commensale des voies respiratoires supérieures (rhinopharynx).

On distingue **94 sérotypes**, parmi lesquels 20 environ sont responsables de plus de 80 % des **infections invasives à pneumocoque** (IIP).

Certains sérotypes, comme le sérotype 3 ont des facteurs de virulence plus importants.

Les sérotypes les plus fréquemment responsables d'IIP varient au cours du temps et particulièrement depuis l'introduction successives des différents vaccins. La composition des vaccins pneumococciques nécessite donc de prendre en compte la pathogénicité et la fréquence de chacun des sérotypes.¹

I - Le fardeau du pneumocoque

Les pneumocoques sont responsables d'infections communes comme les otites moyennes aiguës chez l'enfant ou les sinusites chez l'adulte, mais surtout de méningites, de bactériémies et de pneumonies dont le pronostic est plus sévère. Ces infections à pneumocoques représentent par exemple 2 millions d'otites par an en France et de 15 à 25% des étiologies des pneumonies (incidence de 119 à 870 cas annuels pour 100 000 habitants en France).^{2,3}

L'incidence des infections invasives à pneumocoque est plus importante dans les 2 tranches d'âges extrêmes (avant un an et au-delà de 65 ans).

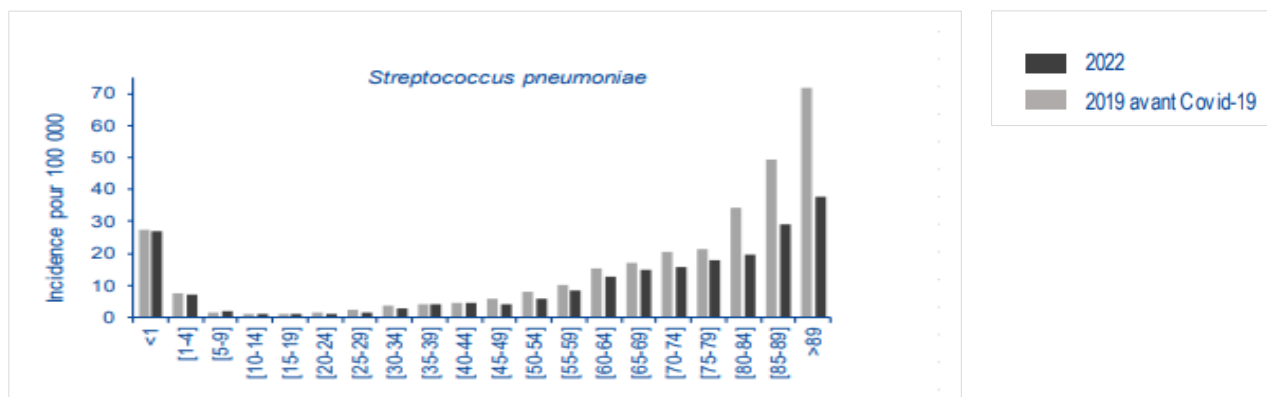


Figure 1 : Incidence estimée pour 100 000 habitants des infections invasives (méningites et bactériémies) par groupe d'âge, Epibac, France hexagonale, 2022.

Depuis la généralisation de la vaccination chez les enfants en 2006, l'incidence des IIP a diminué, avec toutefois une légère remontée entre 2014 et 2019 (période précédant le COVID-19). En 2022, l'incidence était plus basse qu'en 2019.⁴

II - Évolution de l'épidémiologie des sérotypes de pneumocoque⁴

Dans l'ensemble de la population (Figure 2)

On constate, en 2022, une quasi-disparition des IIP liées aux sérotypes couverts par le vaccin 13-valent (VPC13), **excepté les sérotypes 3 (13%), 19A et 19F (5%)** et la présence forte de sérotypes non contenus dans le VPC13, notamment **les 8 (12%), 24F (7%), 15A et 10A (6%)**.

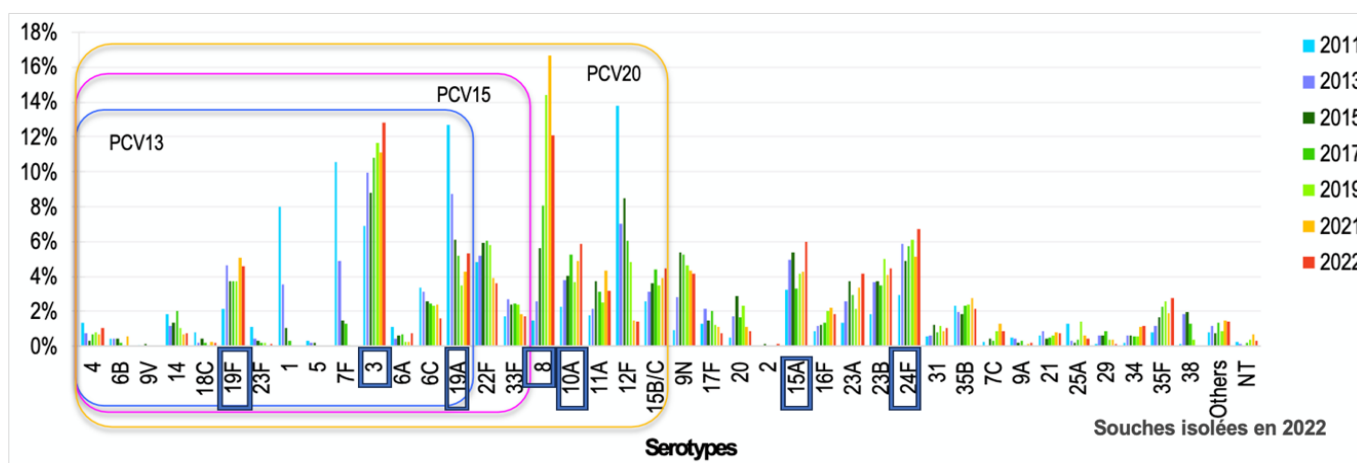


Figure 2 : Distribution des sérotypes des souches invasives, France, 2011-2022, CNR pneumocoques

Chez l'enfant de moins de 16 ans (Figure 3)

On observe, en 2022, une place prépondérante des sérotypes non compris dans le PCV13 : 24F (12%), sans augmentation par rapport à 2019 et 2021, 10A (10%) et 15B/C (9%). Les sérotypes 15A et 23B sont stables. Le sérotype 8 (5%) est en baisse par rapport à 2019 et 2020.

NB : il est à noter la persistance des sérotypes vaccinaux 3 (5%) et 19F (4%) sur lesquels le VPC13 a, a priori, moins d'impact.

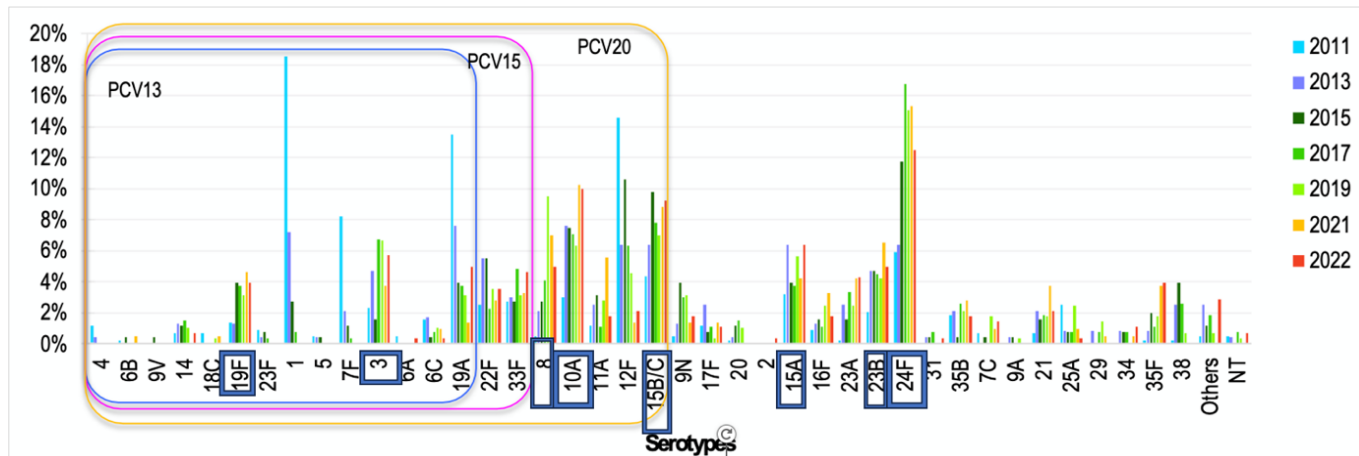


Figure 3 : Distribution des sérotypes des souches invasives chez les enfants de moins de 16 ans, France, 2011-2022, CNR pneumocoques.

Chez l'adulte (Figure 4)

En 2022, le sérotype vaccinal 3 progresse (16%), le sérotype 8 (15%) est en diminution par rapport à 2021 (19%). Deux sérotypes non couverts par les vaccins conjugués, les 15A et 9N, contribuent chacun pour plus de 5%.

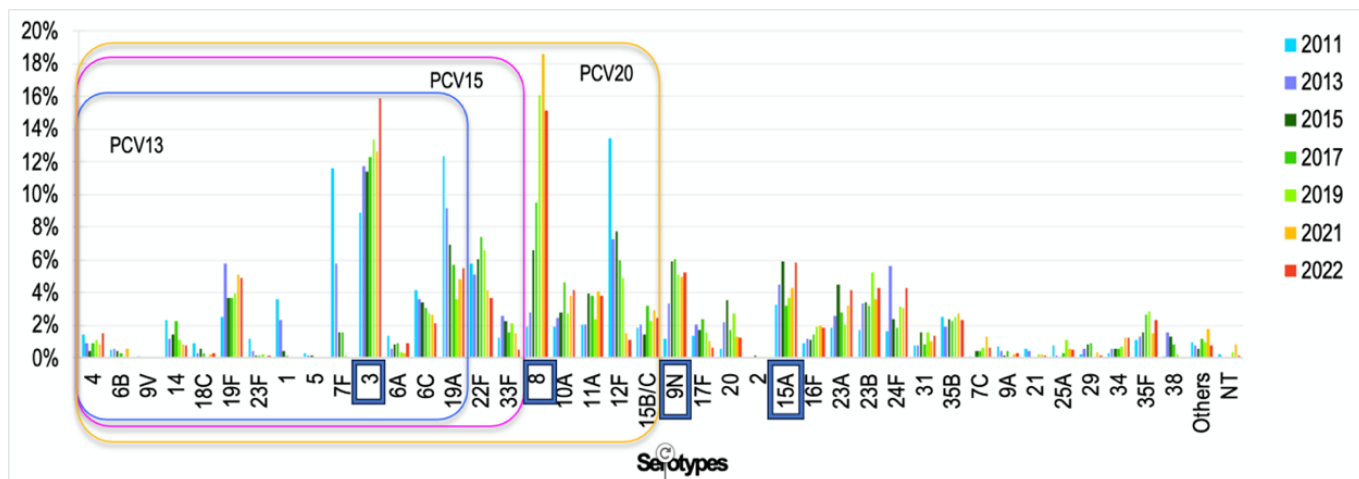


Figure 4 : Distribution des sérotypes des souches invasives chez les adultes, France, 2011-2022, CNR pneumocoques.

III - Les vaccins disponibles ^{5, 6, 7}

Pneumovax® (VPP23)

Ce vaccin contient les polysides purifiés de **23 sérotypes** (cf. tableau ci-après).

Il provoque une réponse T-indépendante, uniquement humorale c'est-à-dire qu'il n'y a pas de production de cellules mémoires, ce qui explique que la durée de protection soit courte.

Il est non immunogène chez l'enfant de moins de 2 ans et son immunogénicité est décroissante avec la répétition des doses. Il n'a pas d'impact sur le portage.

Prevenar 13® (VPC13)

C'est un vaccin polysidique **conjugué** à la protéine vectrice CRM197 et adjuvé (phosphate d'aluminium). Il contient **13 sérotypes** (cf. tableau ci-après).

La protéine vectrice permet une stimulation efficace et complète du système immunitaire.

Le vaccin provoque une réponse humorale et une réponse cellulaire (immunité mémoire).

Il profère une protection sur le portage et il est administrable dès l'âge de 2 mois.

En 2022, les sérotypes couverts par le VPC13 représentaient :

- Chez les enfants de moins de 2 ans : 14% des infections invasives, 20% des bactériémies et moins de 4% des méningites.
- Chez les adultes de plus de 64 ans : 28% à 37% des infections invasives, 41% des bactériémies et 27% des méningites.⁵

Vaxneuvance® (VPC15)

C'est un vaccin polysidique conjugué à la protéine vectrice CRM197 et adjuvé (phosphate d'aluminium). Il est composé de **15 sérotypes** : les 13 compris dans le VPC13 et 2 sérotypes additionnels (22F et 33F) (cf. tableau ci-après).

Les études montrent une non-infériorité du VPC15 par rapport au VPC13 pour les 13 sérotypes communs en termes de taux de réponse sérologique et d'immunogénicité.

- Dans l'étude P024-PNEU-PLAN on retrouve une meilleure immunogénicité vis à vis du sérotype 3 dans certaines classes d'âge pour le VPC15.
- Dans l'étude P029-PNEU-PED-US le critère de non- infériorité n'a pas été atteint pour le taux de réponse au sérotype 6A pour le VPC15.

Ce vaccin présente un **bénéfice supplémentaire** par rapport au VPC 13 chez le nourrisson, conféré par l'ajout des deux sérotypes, 22F et 33F, responsables respectivement de 2,4 % et 4,2 % des bactériémies chez les moins de 15 ans (11/168 cas) et de 5,31% des méningites à pneumocoque chez les moins de 15 ans (12/131 cas) en 2022. Il permettrait de couvrir 24% des infections invasives dans cette population (selon les données épidémiologiques de 2022). Il présente donc un bénéfice probable compte tenu de l'élargissement de la couverture sérotypique, mais il y a peu de données en vie réelle.^{5,7}

La Commission de transparence a estimé que « l'impact supplémentaire potentiel sur la réduction de la morbi-mortalité conférée par l'ajout de 2 sérotypes (22F et 33F) ne peut être appréciée en l'absence de donnée d'efficacité clinique et du fait de la faible représentation de ces sérotypes circulants en France ». Elle a conclu que VPC15 n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**).⁷

Le profil de tolérance est globalement similaire entre le VPC13 et le VPC15® avec toutefois plus d'**effets indésirables bénins** (notamment douleur et irritabilité) pour le VPC15.

Une co-administration du VPC 15 est possible avec les vaccins hexavalents, ROR, rotavirus, Hépatite A, varicelle et grippe. Il n'est pas notifié à ce jour d'autres co-administrations possibles.

Serotype	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20	
PCV 13																									
PCV15														22F	33F										
PCV20														22F	33F	8	10A	11A	12F	15B					
PPV 23																						2	9N	17F	20

Tableau : Couverture sérotypique des différents vaccins commercialisés en France en novembre 2024

Prevenar 20® (VPC20)

C'est aussi un vaccin polysidique conjugué à la protéine vectrice CRM197 et adjuvé (phosphate d'aluminium). Il contient les **13 sérotypes contenus dans le VPC13** et **7 sérotypes supplémentaires** (8, 10A, 11A, 12F, 15C, 22F et 33F / cf. tableau).

Les données d'immunogénicité chez les adultes ≥ 60 ans montrent :

- Une non-infériorité de VPC20 versus VPC13 pour les 13 sérotypes communément couverts.
- Une non-infériorité de VPC20 versus VPP23 pour 6 des 7 sérotypes complémentaires communément couverts.

Il n'y a pas de preuve de la non-infériorité de VPC 20 versus VPC 13/VPP 23 pour le sérotype 8 (représentant 17,1% des infections à pneumocoque en 2021 versus 10,9% en 2020, tous âges confondus).

Il y a une supériorité de l'immunogénicité du vaccin conjugué VPC 20 par rapport au vaccin non conjugué VPP23. Le VPP23 comporte 4 sérotypes supplémentaires (2, 9N, 17F et 20 : l'ensemble de ces 4 sérotypes ayant une incidence faible actuellement en France) mais ne contient pas le sérotype 6 A.

Les études sont donc basées sur des données d'immunogénicité mais il n'y a pas encore de données d'efficacité clinique. La couverture sérotypique du vaccin VPC20, selon l'épidémiologie de 2022, représente 60% des infections à pneumocoque chez les 15-64 ans et 59% des infections à pneumocoque chez les personnes de 65 ans et +.⁴ Le VPC20 permettrait de couvrir 63% des IIP de la population adulte.

La Co-administration est possible avec les vaccins grippe et vaccins à ARNm contre la Covid-19.

IV - Nouvelles recommandations de la HAS et calendrier vaccinal 2024

Chez l'enfant ^{5,8}

La HAS estime que les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de deux sérotypes (22F et 33F) justifient l'utilisation du VPC15 en alternative au VPC 13 sans toutefois faire une recommandation préférentielle. **Le calendrier vaccinal laisse la possibilité d'utiliser indifféremment l'un des deux vaccins.**⁶

Schéma vaccinal

- **Chez le nourrisson (vaccin obligatoire)** : 2 mois, 4 mois et rappel à 11 mois
- Pour les nourrissons prématurés ou à risque élevé de contracter une infection à pneumocoque : 2 mois, 3 mois, 4 mois et rappel à 11 mois.
- Les nourrissons et les enfants qui ont commencé le schéma de vaccination avec VPV 13 peuvent passer à VPC 15 à tout moment du schéma.⁵
- Pour les enfants à risque au-delà de 2 ans, consulter le calendrier vaccinal.⁸

Chez l'adulte ^{6,8}

La vaccination antipneumococcique est indiquée chez l'adulte pour les patients à risque (voir liste).^{1,6}

La HAS estime que les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes ainsi que la simplification du schéma vaccinal justifient **l'utilisation préférentielle du vaccin VPC 20 seul en remplacement du schéma VPC 13 – VPP 23 pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies à pneumocoque chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus.**

Il n'y a pas de rattrapage vaccinal, le schéma vaccinal est poursuivi selon les recommandations suivantes :

- Les personnes ayant reçu une seule dose de VPC 13 ou une seule dose de VPP 23 reçoivent une dose de VPC 20 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an.
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC 13 - VPP 23 pourront recevoir une injection de VPC 20 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection.

La nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de VPC 20 n'est pas établie à ce jour.

V - Commentaires du Collège de la Médecine Générale

Chez l'enfant

Les vaccins VPC13 et VPC15 sont indiqués de façon non préférentielle. La vaccination reste obligatoire. Le prix des deux vaccins est le même. **Même s'il n'y a pas encore de données d'efficacité clinique à ce jour, la couverture sérotypique du VPC15 montre un bénéfice potentiel.**

Chez l'adulte

Il semble logique d'appliquer la recommandation de la HAS et de remplacer la vaccination VPC13-VPP23 par le VPC20.

La couverture vaccinale chez les adultes éligibles est très insuffisante. Elle était estimée à 4,5% en 2018.⁹

Il revient à chaque généraliste de vérifier le statut vaccinal de ces patients vis à vis de la vaccination antipneumococcique et de leur proposer désormais une vaccination avec une dose unique de VPC20.

- ⇒ **Il faudra évaluer l'impact clinique de ces nouveaux vaccins, ainsi que l'évolution des sérotypes pathogènes après l'introduction de ces nouveaux vaccins.**
- ⇒ **D'autres vaccins sont en voie de commercialisation et il faudra suivre l'évolution des recommandations.**

Références

1. (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>)
2. Bulletin EPIBAC surveillance des infections invasives bactériennes. Santé Publique France. 5 mars 2024
3. Partouche H, Lepoutre A, Vaure CBD, Poisson T, Toubiana L, Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. Med Mal Infect. 2018 Sep;48(6):389-395
4. Centre National de Référence Pneumocoques, rapport annuel d'activité 2024, exercice 2023
5. Avis HAS 27 juillet 2023 Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque Place du vaccin VAXNEUVANCE chez l'enfant de 6 semaines à 18ans)
6. HAS 27 juillet 2023. Rapport d'évaluation stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte).
7. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé). Avis de la commission de transparence. 20 juillet 2023.
8. Calendrier Vaccinal2024. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
9. Santé publique France. Infections à pneumocoque [Enligne]. Saint-Maurice: SPF; 2022.<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>.

Travaux réalisés par le Groupe Vaccination du CMG,
sous la direction du Pr Serge Gilberg
Novembre 2024