



Le point sur la vaccination pneumococcique

J Gaillat



Tunis avril 2014

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

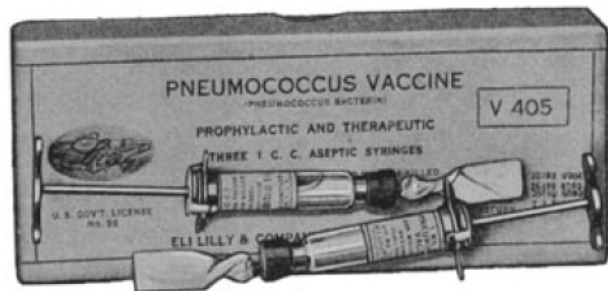
1930 : 1^{er} vaccin polysaccharidique

1942-47 vaccin 4-valent

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

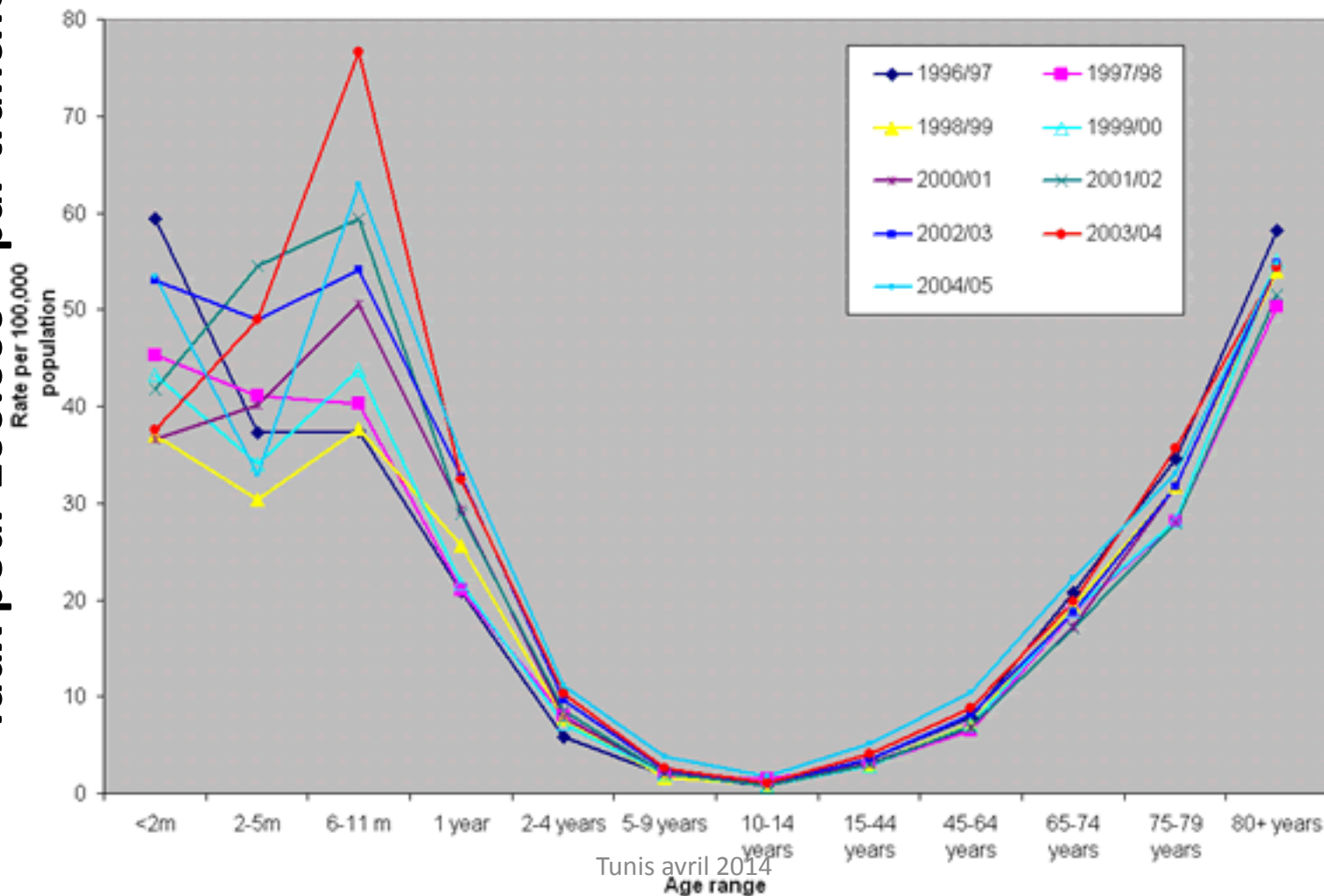
1987 : 1^{er} vaccins conjugués

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



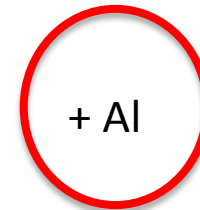
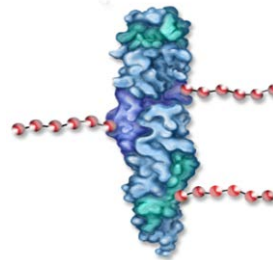
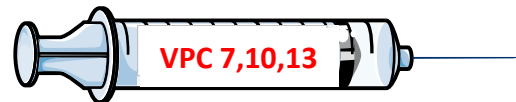
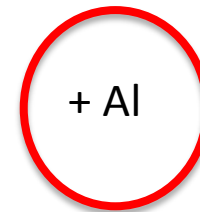
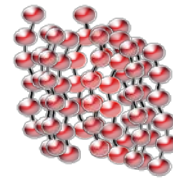
Infections invasives à pneumocoques en Angleterre et Pays de Galles entre 1996 et 2005 **avant** vaccination VPC

Taux pour 100.000 – par tranches d'âge



Tunis avril 2014

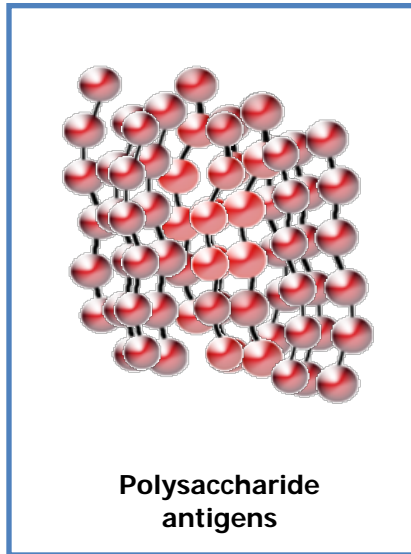
Deux vaccins



Considérations vaccin pédiatrique

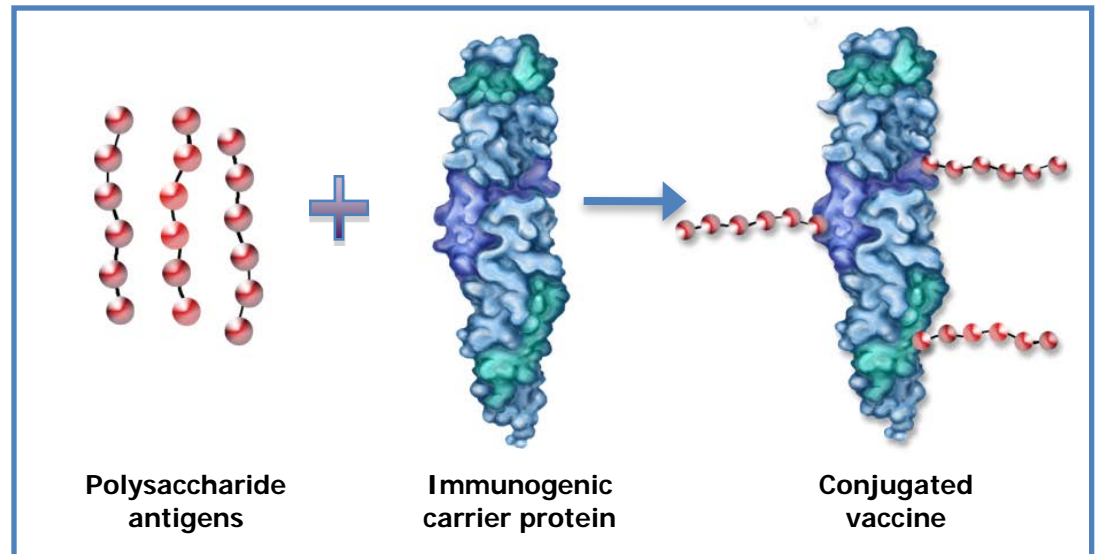
Conjuguer pour induire une réponse différente et efficace chez l'enfant < 2 ans

Vaccin polysaccharidique



Schematic representation

Conjugaison liaison covalente,

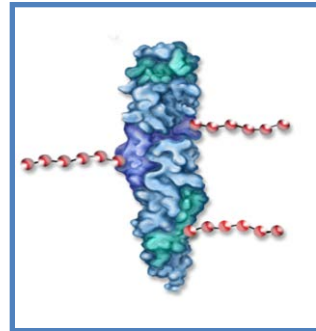


Schematic representation

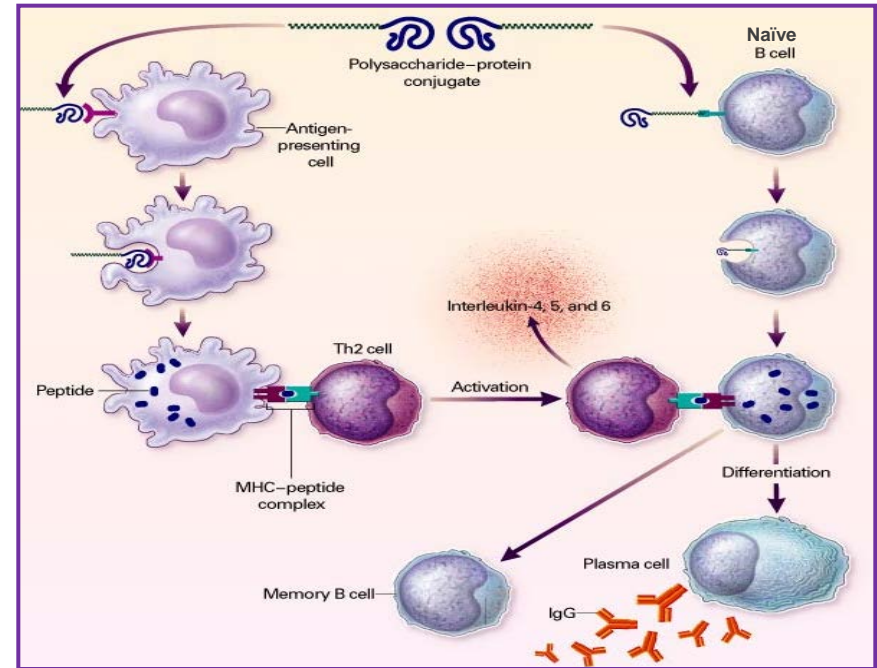
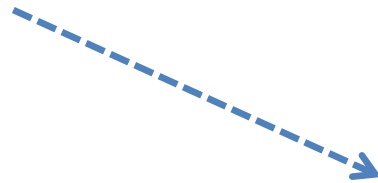
- les Toxoides souvent utilisées car fortement immunogéniques
- Différentes protéines porteuses sont possibles:
 - CRM197 analogue de la toxine diphtérique – nontoxique;
 - DT –toxine diphtérique; TT –toxine tétanique ; OMP – mélange de protéines de surface ; PD – protéine D

Tunis avril 2014

La conjugaison génère une réponse T dépendante:



Conjugated vaccine



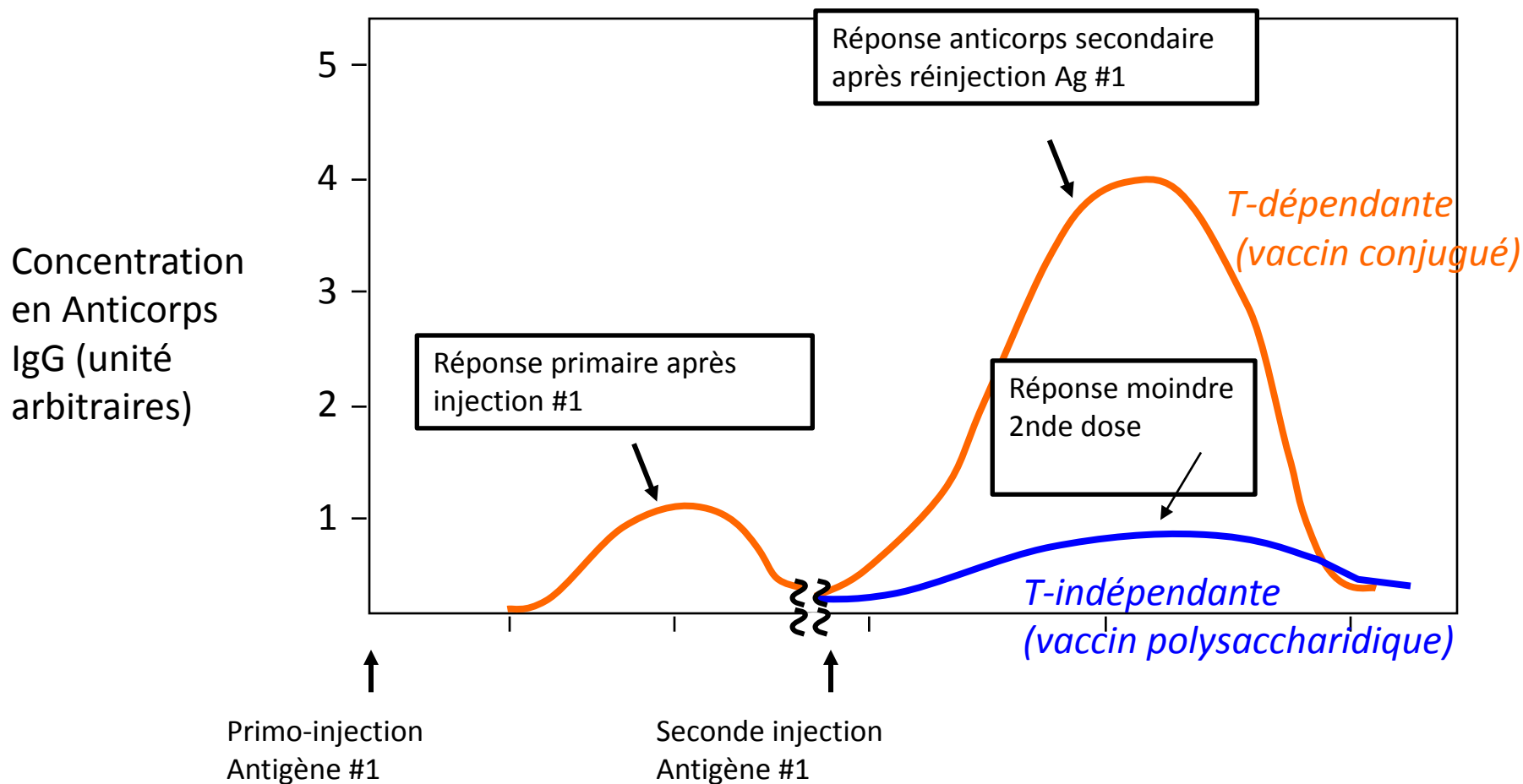
la conjugaison permet :¹⁻⁵

- Une réduction par 10 de la quantité d'AG*
- Induit une mémoire immunitaire
- Induit un effet booster (démonstré chez l'enfant)
- Produit des Ac IgG de plus haute affinité
- Réduit le portage rhinopharyngé**

1. Pneumovax SmPC; 2. Prevenar Summary of Product Characteristics; 3. Lazarus R *et al.* Clin Infect Dis 2011;52(6):736-42; 4. Pollard AJ *et al.* Nature Reviews Immunology. 2009;9(3):213-20; 5. Ada G. N Engl J Med. 2001;345:1042-1053.

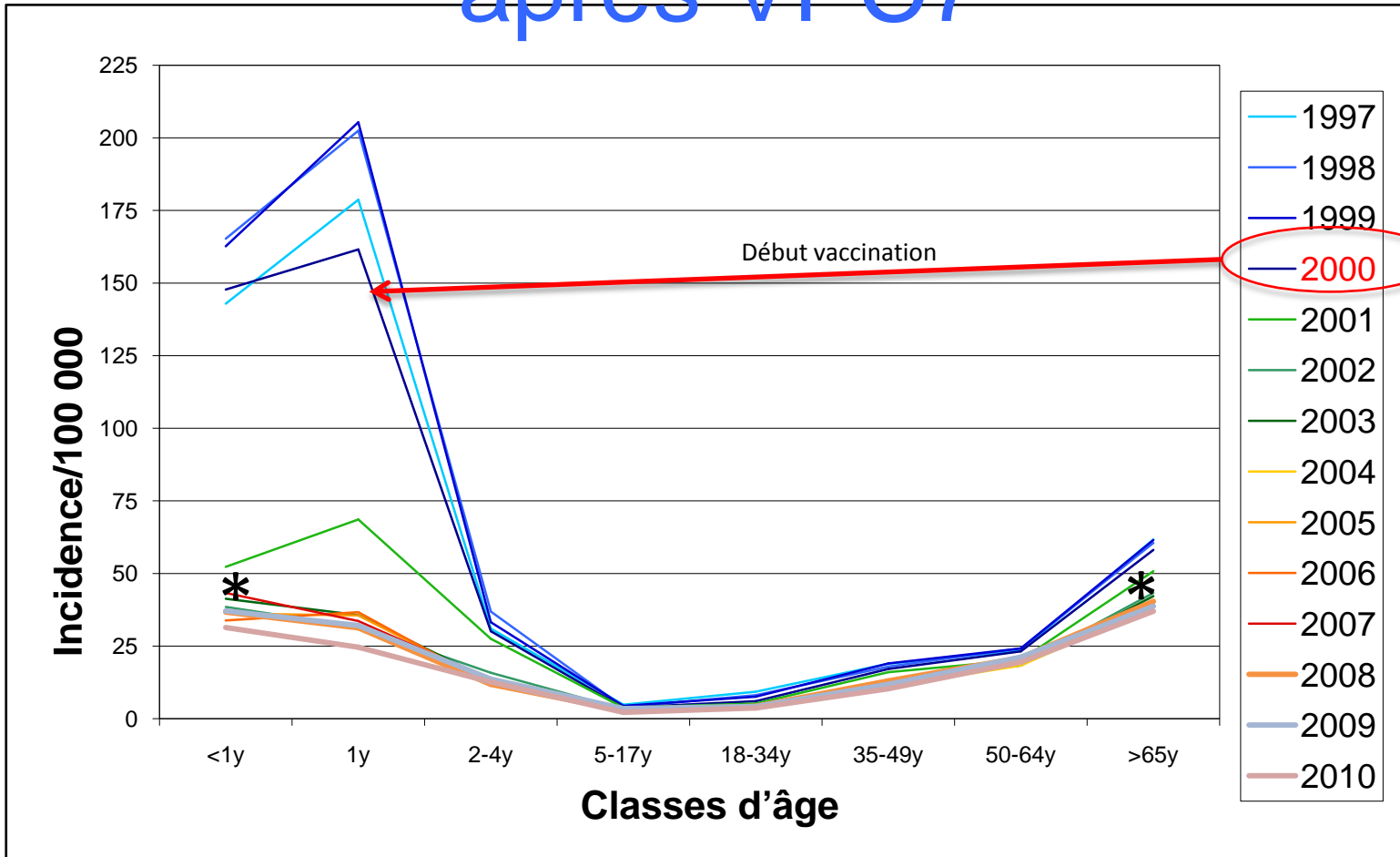
* Example, for every 25µg of polysaccharide antigen per serotype required for PPV, 2.2 µg of polysaccharide antigen per serotype is required for PCV (except 6B for which 4.4 µg of polysaccharide antigen is required), ** Demonstrated in children

Une solide réponse immunitaire est obtenue grâce à la conjugaison et le rôle des cellules T



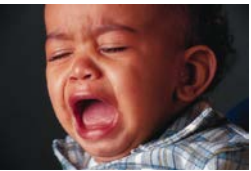
Tunis avril 2014

Incidence des IIP (cas /100 000/an), USA (1997-2010) avant après VPC7










- Objectifs 2010

- Active Bacterial Core Surveillance



Impact du VPC7 sur les IIP à SV dans les pays ayant généralisé la vaccination

Pays	Âge des enfants	Baisse IIP SV
Québec 	←	Impact Prevenar® sur les SV identique partout
US 	←	
UK 	←	
Allemagne 	←	
Belgique 	←	
Norvège 	←	
France 	←	

Résumé global de l'efficacité sur le terrain du PCV7

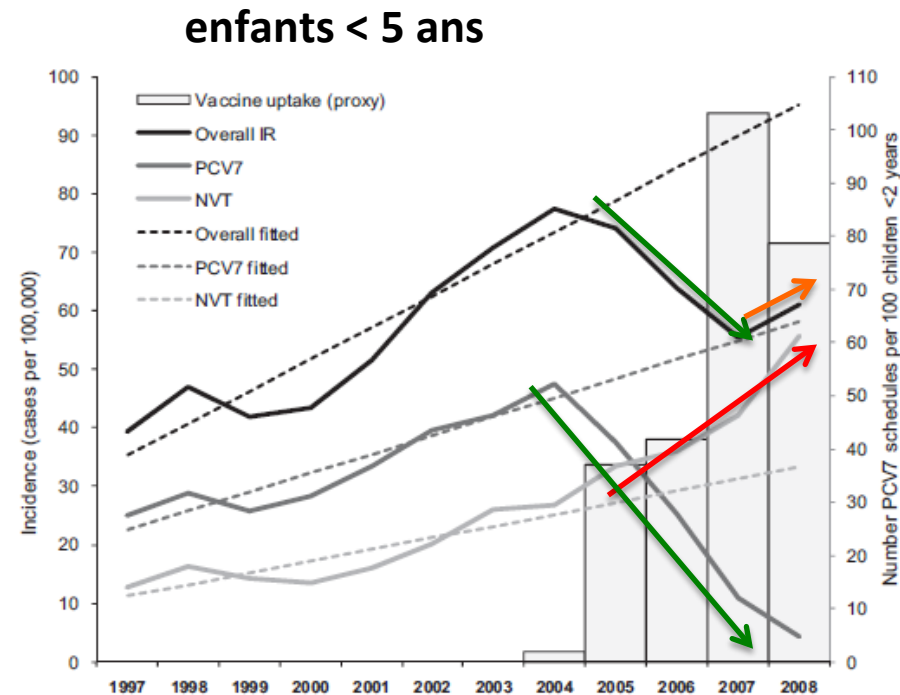
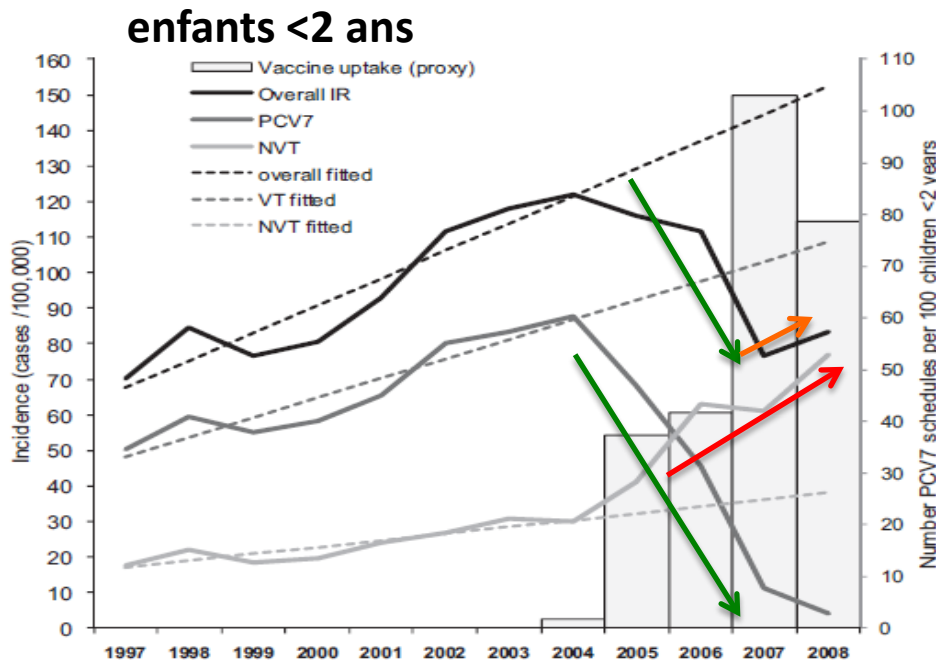
Maladie étudiée	Efficacité vaccinale établie pour PCV7
IIP (méningites, bactériémies)	97%
Pneumonies (critères OMS)	30%
Otites moyennes aiguës (à SV)	57%

1. Data on file, Pfizer Inc. 2. CDC. MMWR. 1988;37:13-16. 3. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195. 4. Hansen J, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:779-781. 5. Eskola J, et al. *N Engl J Med*. 2001;344:403-409.

Incidence des IIP par sérotype & groupe d'âge Belgique 1997-2004



Incidence des IIP par groupe de sérotypes et la régression linéaire adaptée à partir des incidences de 1997-2004 avant vaccination (lignes pointillée)

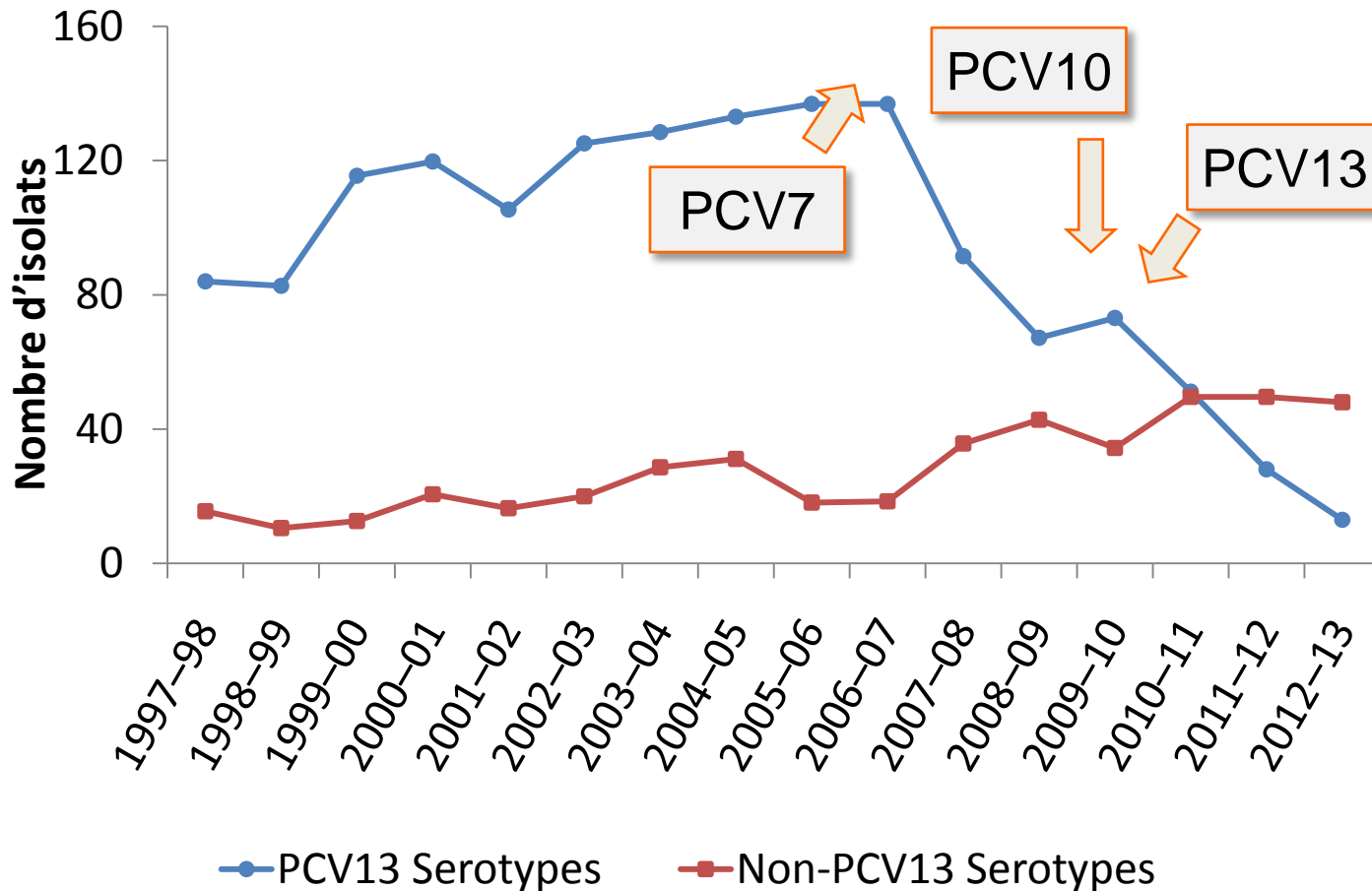


conséquences

L'émergence des sérotypes non vaccinaux a conduit à l'élargissement du spectre sérotypique des vaccins conjugués

PCV7			4			6B				9V					18 C		19F			23F
PCV10	1		4	5		6B	7F			9V					18 C		19F			23F
PCV13	1		3	4	5	6A	6B	7F		9V					18 C	19 A	19F			23F

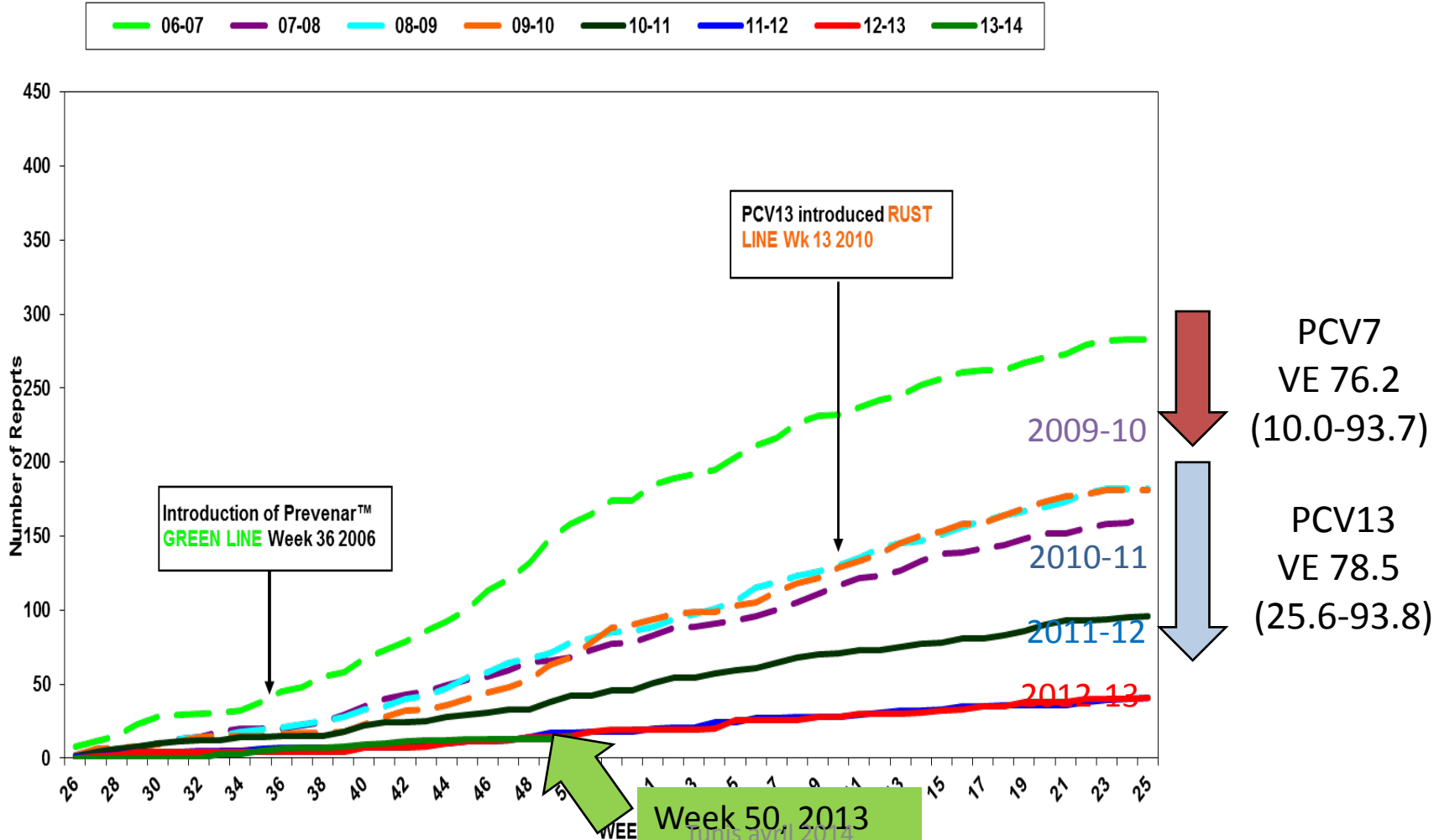
Évolution des IIP chez les < 2 ans STV et STnonV en Allemagne



Réduction significative des sérotypes vaccinaux additionnels de VPC13



Cumulative weekly number of reports of Invasive Pneumococcal Disease due to any of the thirteen serotypes in **Prevenar13™** : Children aged < 2 Years in England and Wales by Epidemiological Year: July-June (2006- To Date)



Impact du PCV13 sur les pneumonies aiguës communautaires en pédiatrie

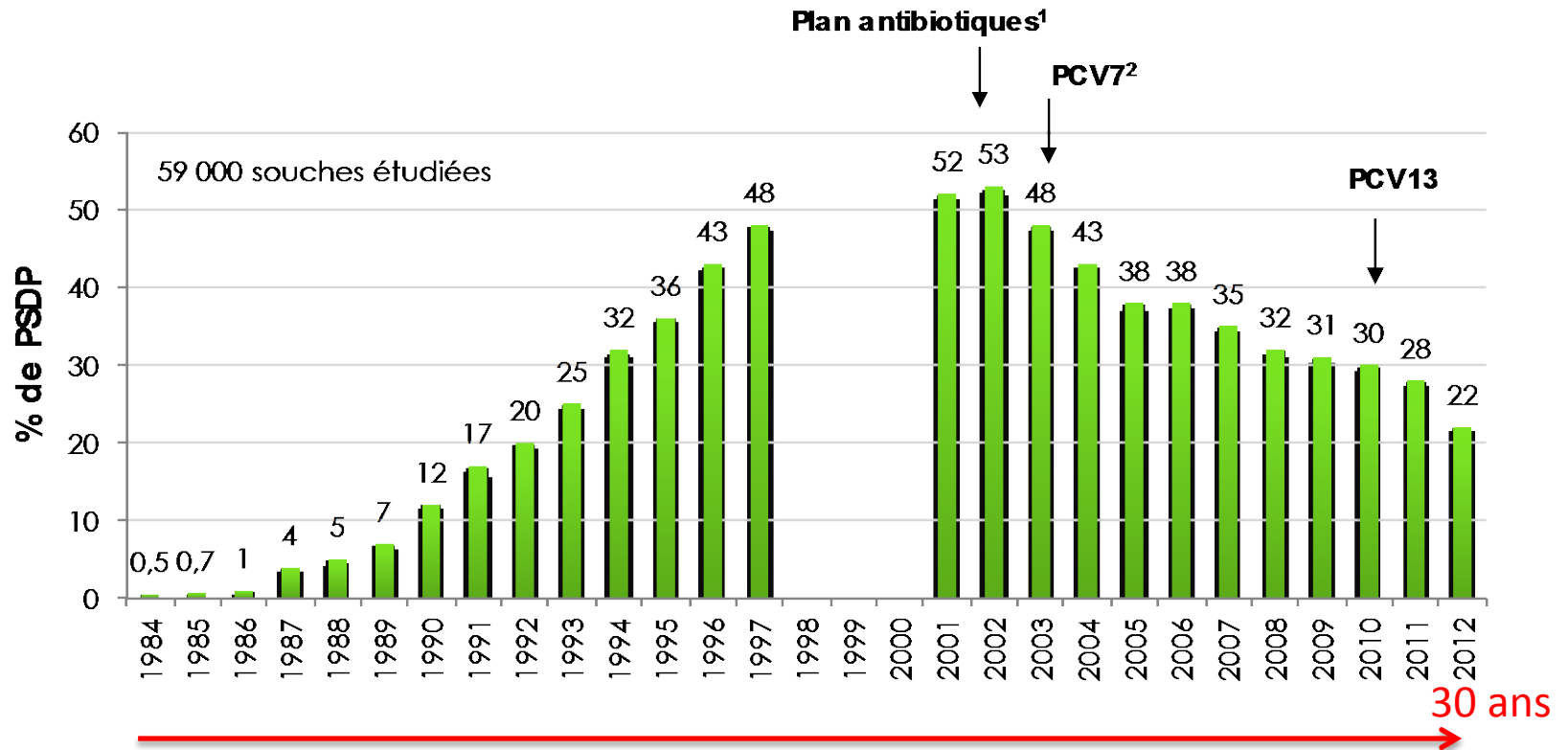
Généralisation PCV3 en 2010

953 274 venues aux urgences, 5645 pneumonies radiologiquement confirmées, 365 avec épanchement, 136 sans épanchement, 136 documentées à pneumocoque

Outcome	Pre-PCV13	Post-PCV13	P	Decrease Post-PCV13 / Pre-PCV13
All Cause CAP Age <2 years	757 (36.6)*	516 (29.9)	<0.001	↓32%
CAP+ Pleural Effusion	167 (8.0)	79 (4.7)	0.001	↓53%
Pneumococcal CAP	64 (3.1)	24 (1.4)	0.001	↓63%

Nette régression des sérotypes additionnels -75% , pas d'augmentation des sérotypes non vaccinaux

Poursuite de l'impact sur la résistance du pneumocoque aux antibiotiques en France



1984-1997 : P. Geslin; 2001-2012 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann

¹http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm

²Pneumococcal conjugate vaccine (PCV)

Modifications rapide des sérotypes des souches invasives couverts par les vaccins en 2012 en France

2010 remplacement du VPC7 par le VPC13 chez l'enfant

Age	Sérotypes couverts (%) par les vaccins							
	Méningites				Bactériémies			
	n	PCV7	PCV13	Pn-23v	n	PCV7	PCV13	Pn-23v
<2 y	62	6	23	65	73	7	12	55
2-4 y	9	11	22	89	48	8	50	77
5-15 y	17	6	29	71	42	7	62	81
15-64 y	137	8	28	65	216	6	35	76
>64 ans	97	13	22	60	244	8	36	73
Total	322	9	25	64	623	7	32	73
Total 2009	481	11,8	50,2	68,5	1176	9,8	70	83,3

Prevenar® (PCV7) : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

Prevenar13® (PCV13) : **idem + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A**

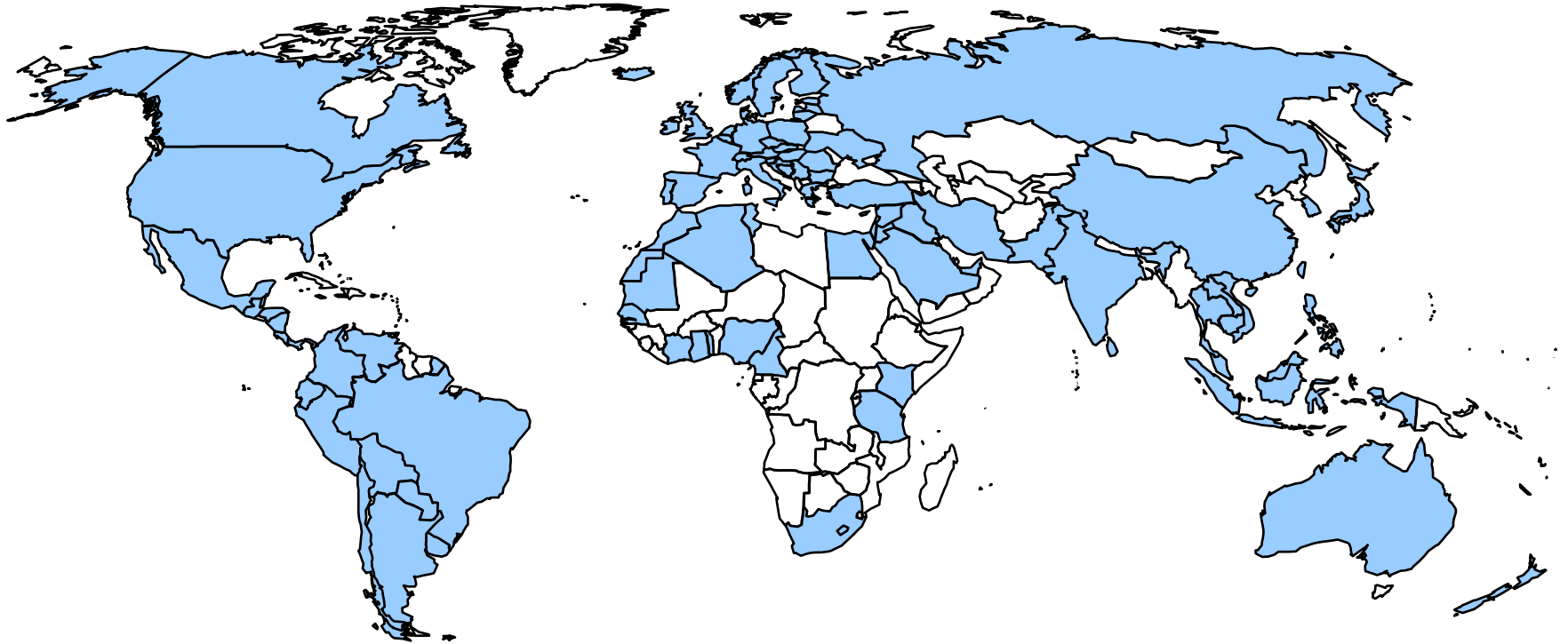
Pneumovax® (Pn-23) : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F (A l'exception du 6A, les valences des vaccins conjugués sont comprises dans le Pn-23).

Tunis avril 2014

Varon et al. ORP-CNRP, données 2012

Vaccination de l'adulte

Distribution mondiale du PPV23 en 2008

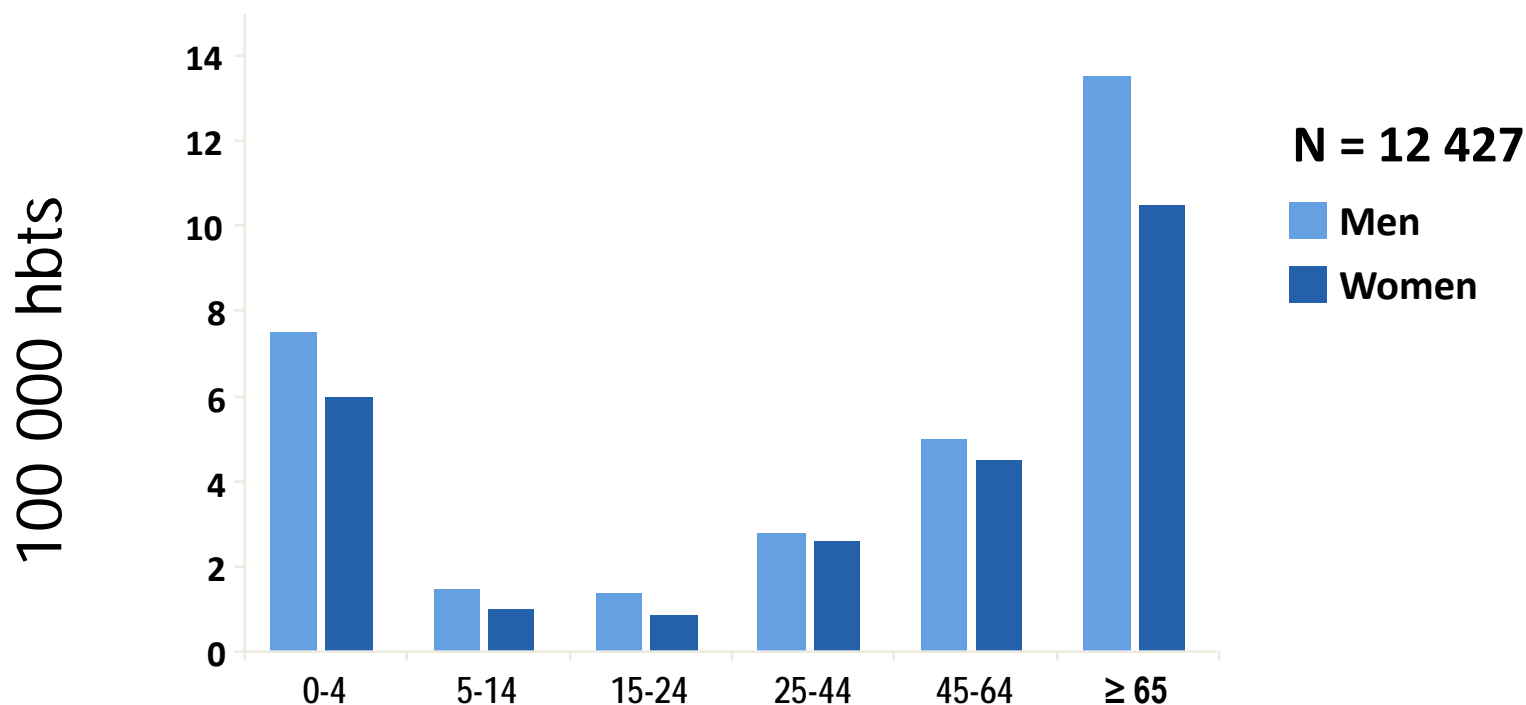


23 polysidic purified antigens from *S.pneumoniae*
capsule :

1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Modification de l'épidémiologie des IIP en Europe

Taux d'infections invasives dans 17 pays européens * en 2008
L'incidence est la plus élevée chez les 65+: 12.1 /100,000



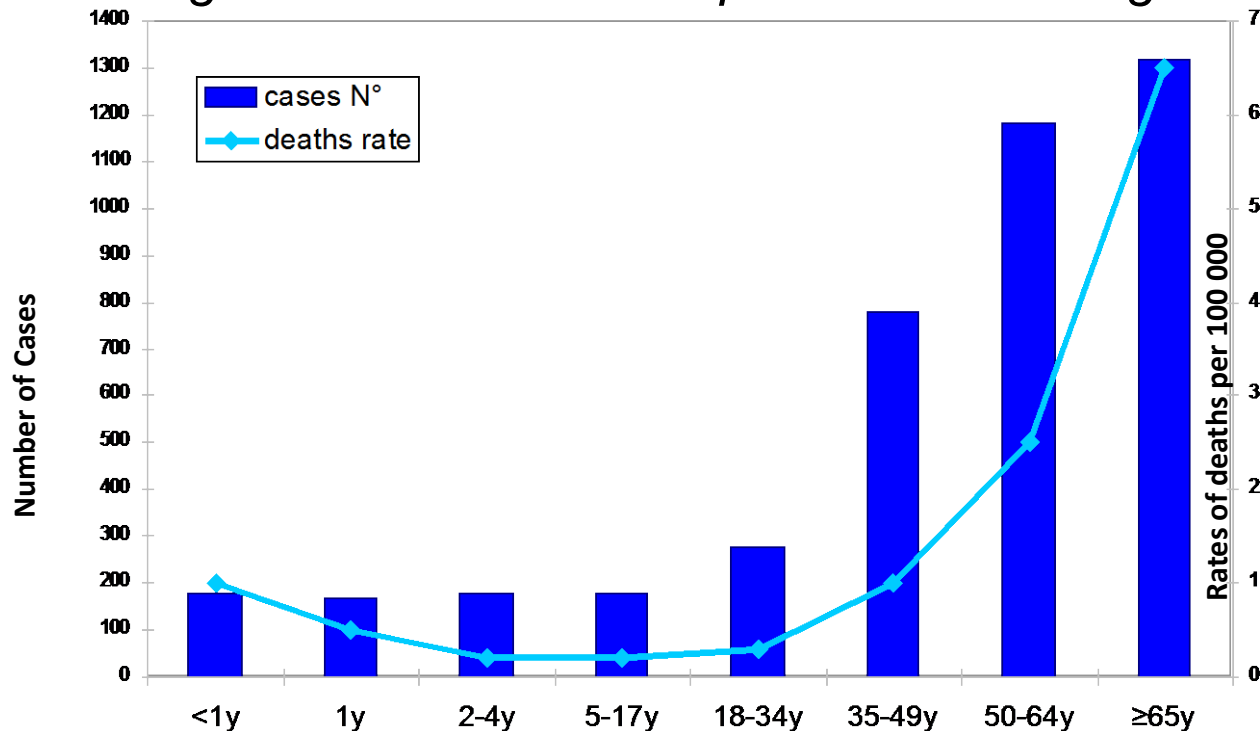
* **European countries:** Austria, Cyprus, Czech

Republic, Denmark, Estonia, Finland, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Slovakia, Spain, Sweden and United Kingdom. Luxembourg, Malta and Romania reported zero cases

Une mortalité qui reste élevée chez l'adulte

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

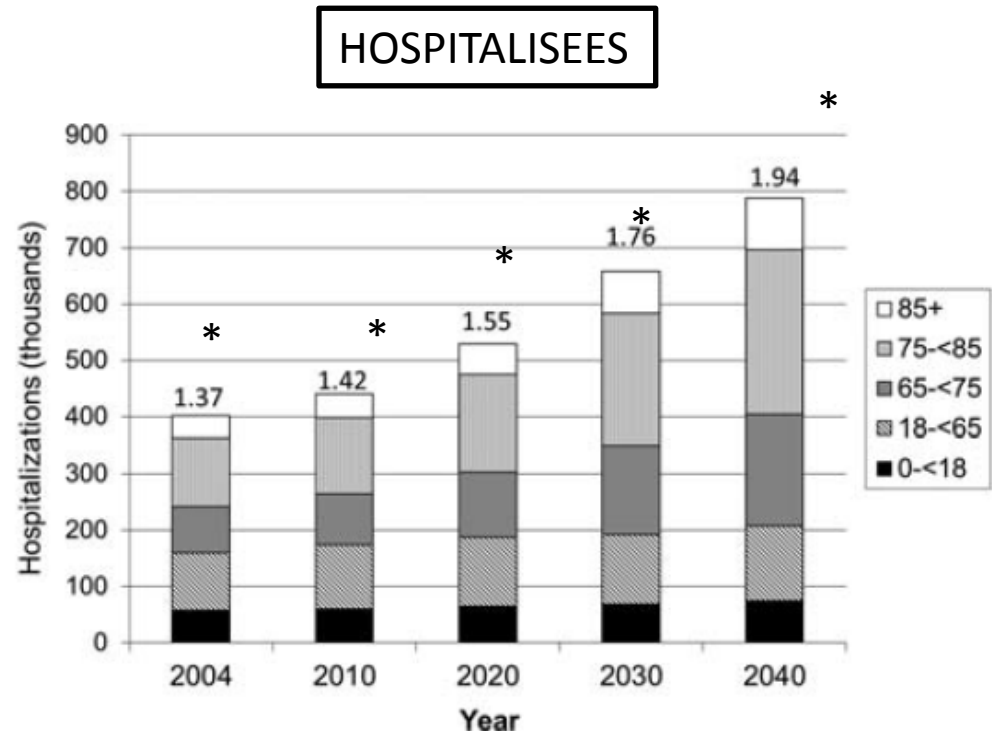
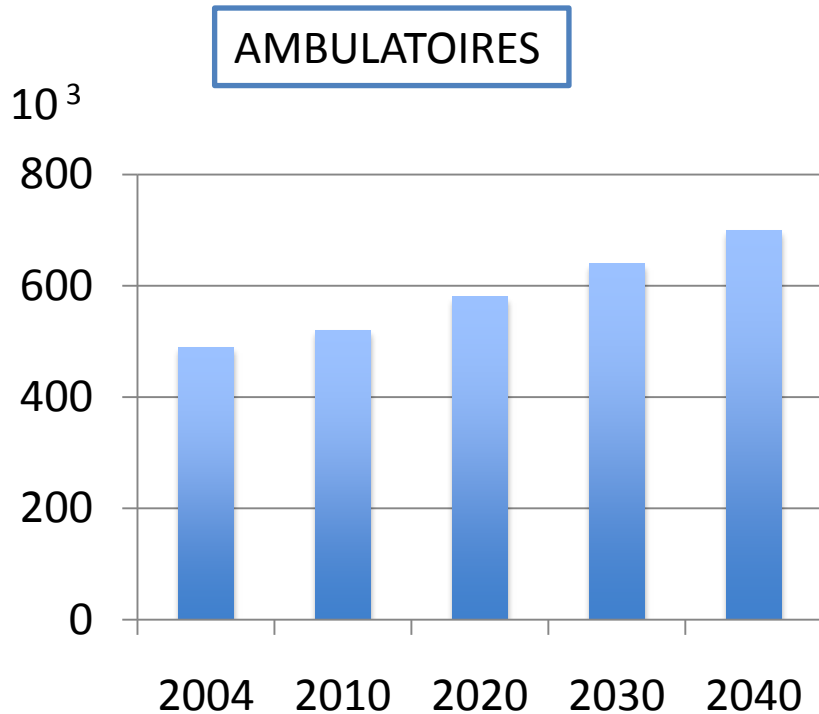
Nbre de cas et décès /100 000 associés aux IIP en 2009 aux US dans une région de 29 millions de personnes tous âges



4.8 % méningites, 19.4% bactériémies, 70.2% Pneumonies

43 500 cas, 5 000 décès

L'incidence des pneumonies à pneumocoque va augmenter

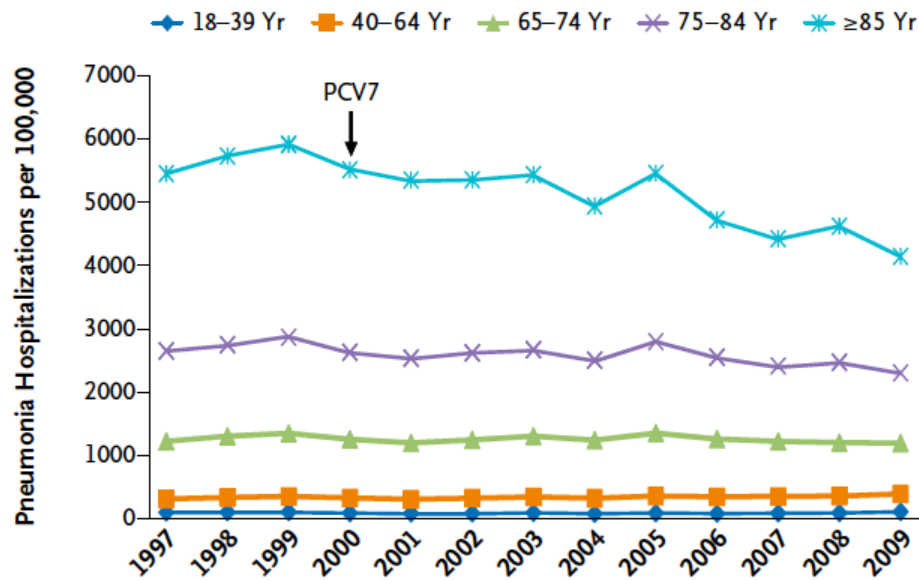


Données américaines

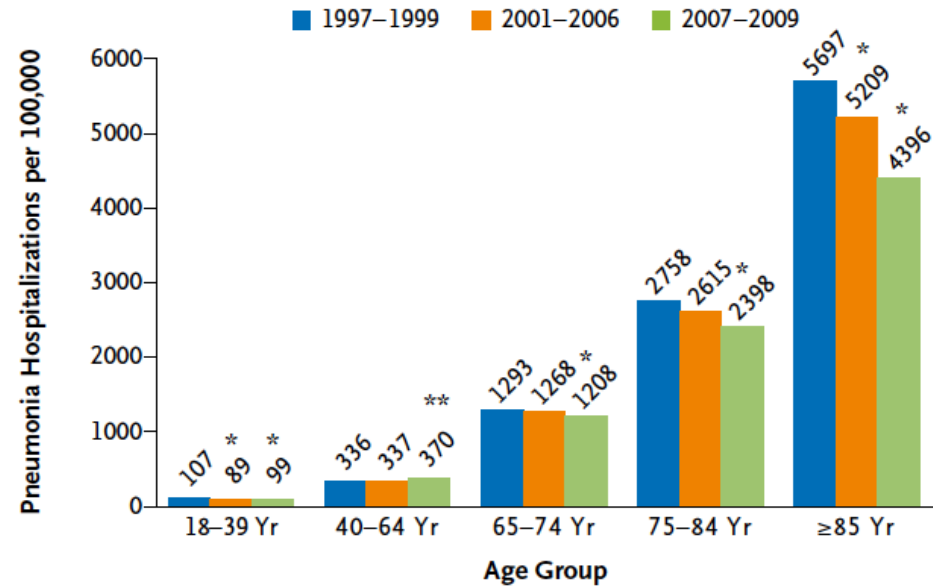
* Variation de l'incidence/ 1000 habitants des hospitalisations pour pneumonie à Sp

Malgré la protection indirecte les PAC restent un fléau

A



B



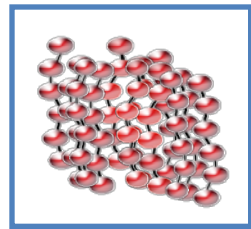
Réduction de 10% soit 168 000 pneumonies hospitalisées en moins en 2009 soit 112 000 après 18 ans

Réduction sensible de la mortalité après 75 ans $\approx 1,5\%$

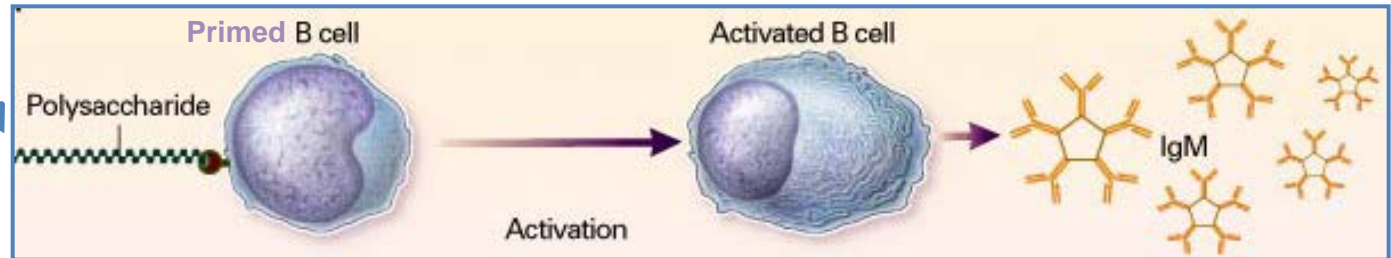
Quel vaccin chez l'adulte ?

- Polysaccharidique
- VPC 13
- L'association des deux?

Vaccin polysaccharidique: réponse immune T indépendante



Polysaccharide
antigens



vaccin polysaccharidique :¹⁻⁴

- Active les cellules B, mais n'induit pas de T helper
- N'induit pas de mémoire
- N'a pas d'impact sur le portage

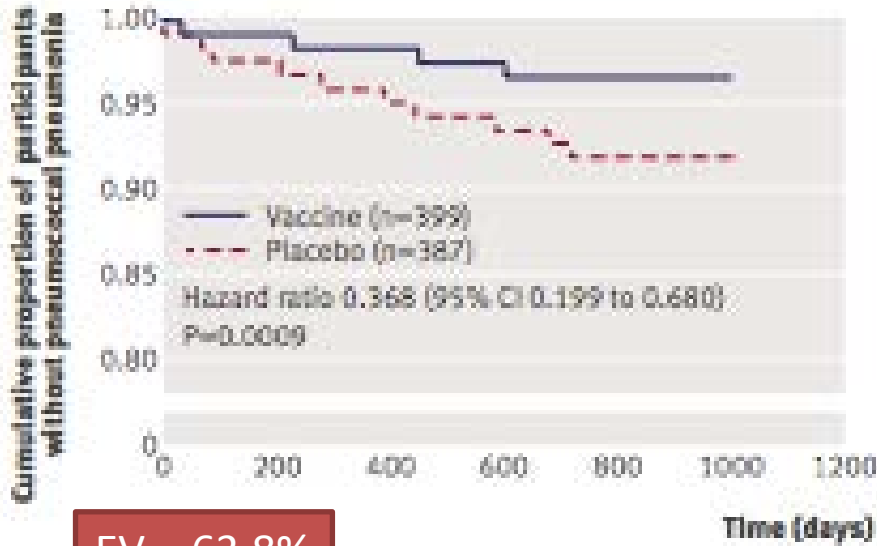
1. Lazarus R *et al.* Clin Infect Dis 2011;52(6):736-42;
2. Pollard AJ *et al.* Nature Rev Immunol. 2009;9(3):213-20;
3. Ada G. N Engl J Med. 2001;345:1042-1053
4. Douglas, R *et al* Am J Dis Child. 1986;140(11):1183-1185.

Synthèse de 10 méta-analyses études randomisées

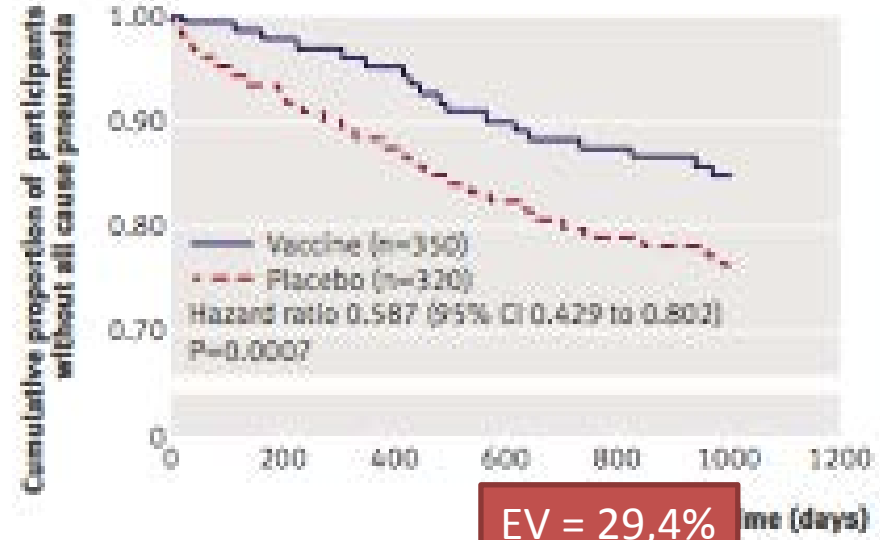
- Efficacité **reconnue** au cours des IPP (60-70%) mais efficacité moindre chez sujets à risque et sujets âgé (résultats contradictoires)
- Efficacité limitée au cours des PAC voire nulle (études hétérogènes)
- Impact réduit ou nulle sur mortalité
- Mais rôle sur IPP suffisant pour recommander le vaccin

Vaccination en institution p. âgées

Survenue de Pneumonies Sp

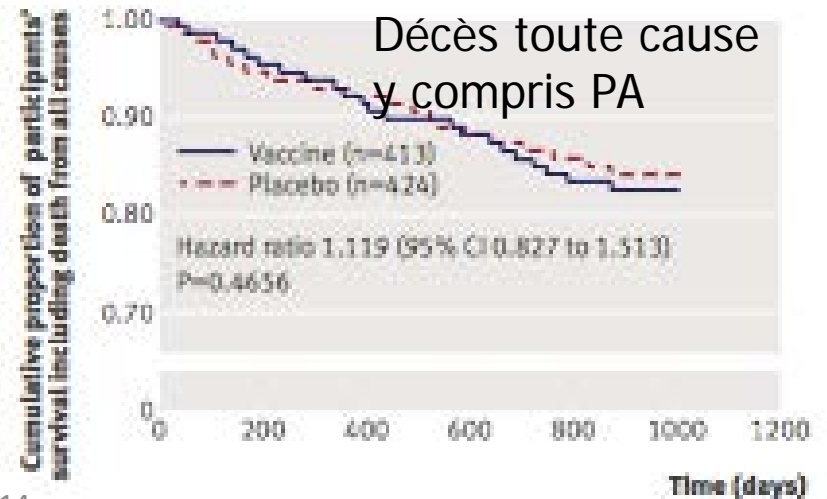


Pneumonies toute cause



- Randomisée, VPP23 vs placebo, dble aveugle, Japon 2006, âge moyen 84 ans

Décès toute cause y compris PA



Tunis avril 2014



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: A matched case–control study

Angel Vila-Corcoles^{a,*}, Elisabet Salsench^a, Teresa Rodriguez-Blanco^b, Olga Ochoa-Gondar^a, Cinta de Diego^a, Amparo Valdivieso^a, Imma Hospital^a, Frederic Gomez-Bertomeu^c, Xavier Raga^d

304 Rx confirmée, > 50 ans (226 > 65 ans), 94, Hc+, 210 Hc-

Pneumonie SP : EV : 48% (OR: 0.52 [0.37–0.73])

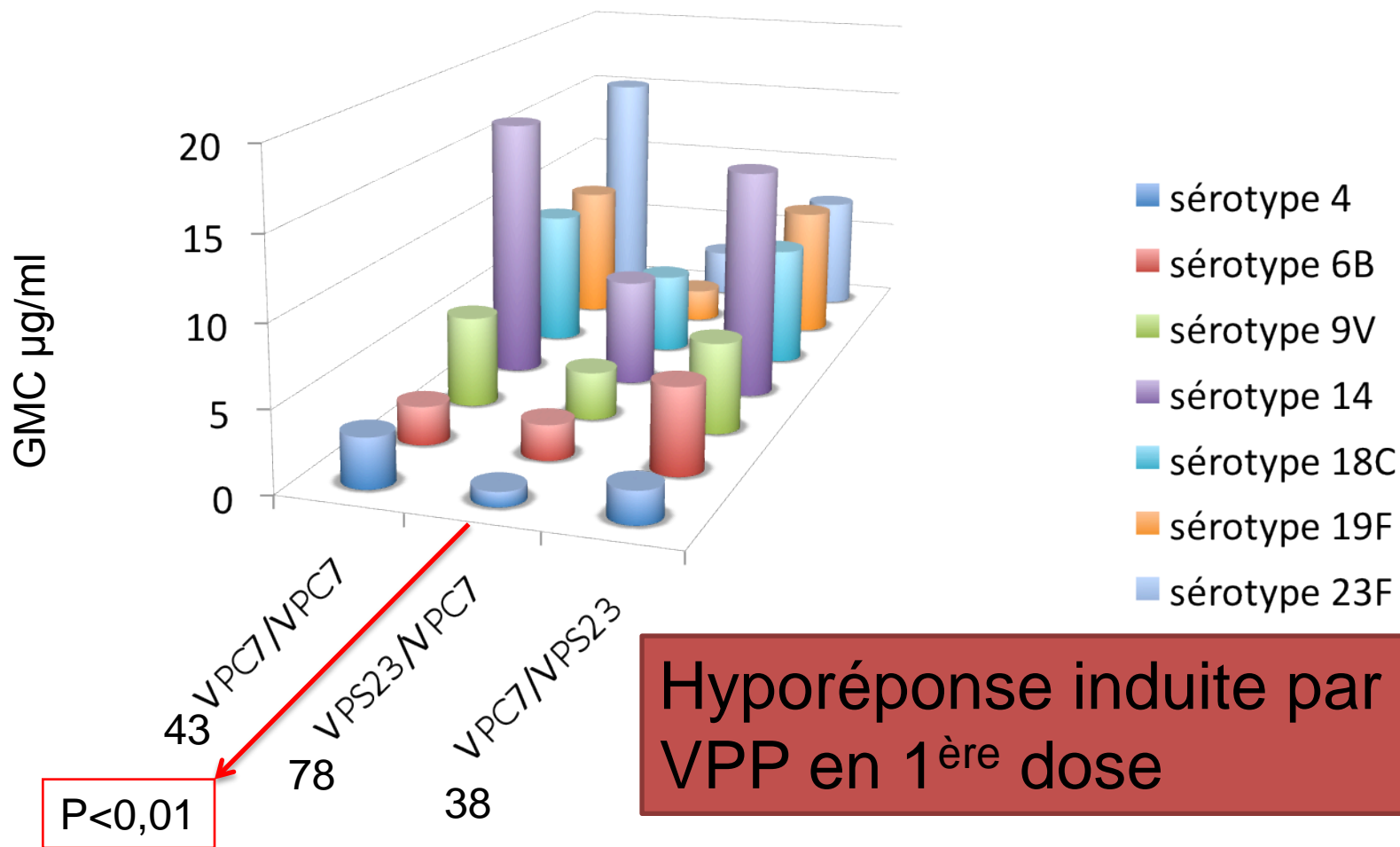
Bactériémie +: EV = 66% (OR: 0.34 [0.27–0.66])

Bactériémie - EV = 42% (OR: 0.58 [0.39–0.86])

Bactériémie sérotypes v : EV = 76% (OR: 0.24 [0.09–0.66])

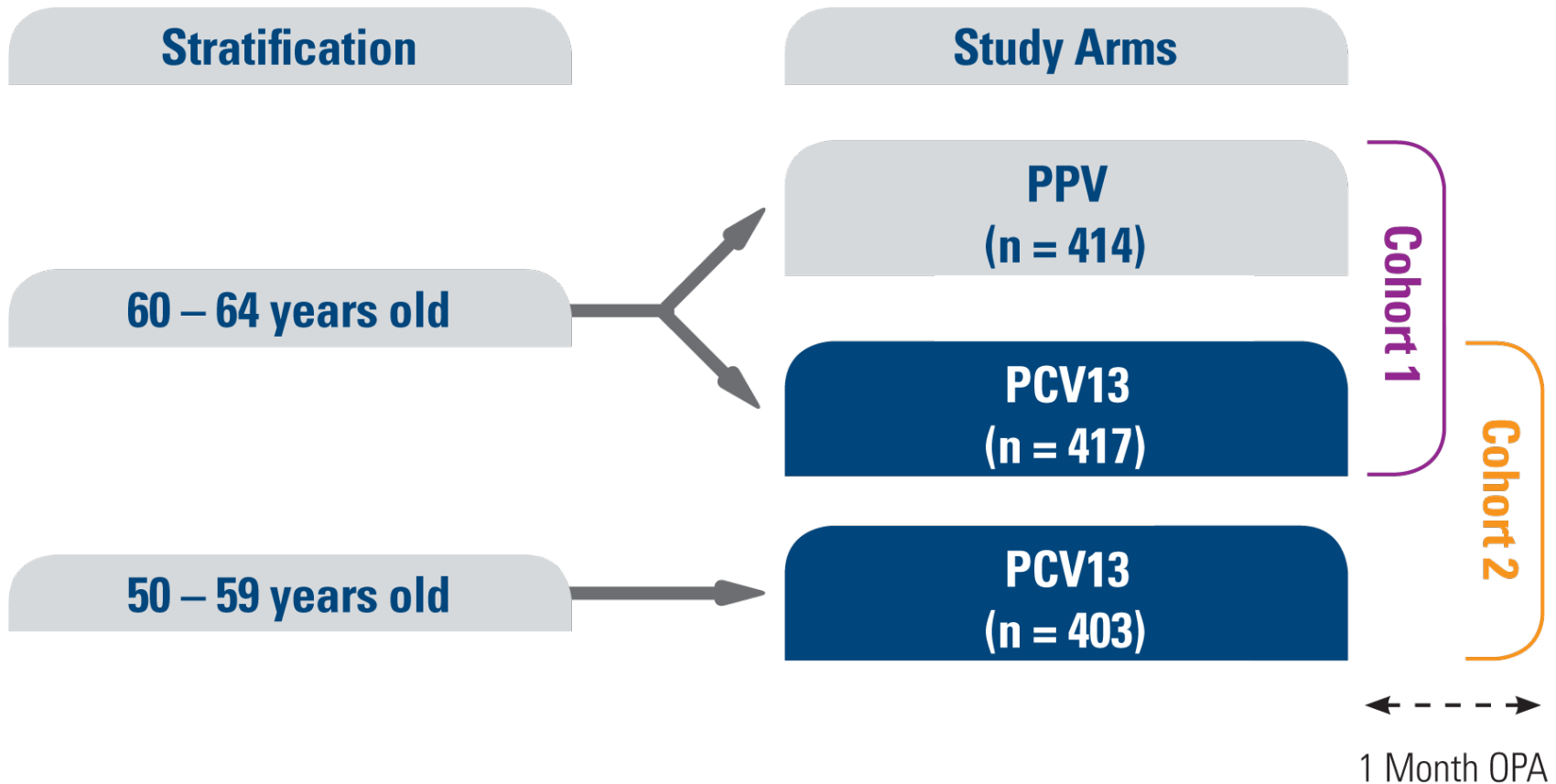
Immunogénicité comparée

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



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

Design



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

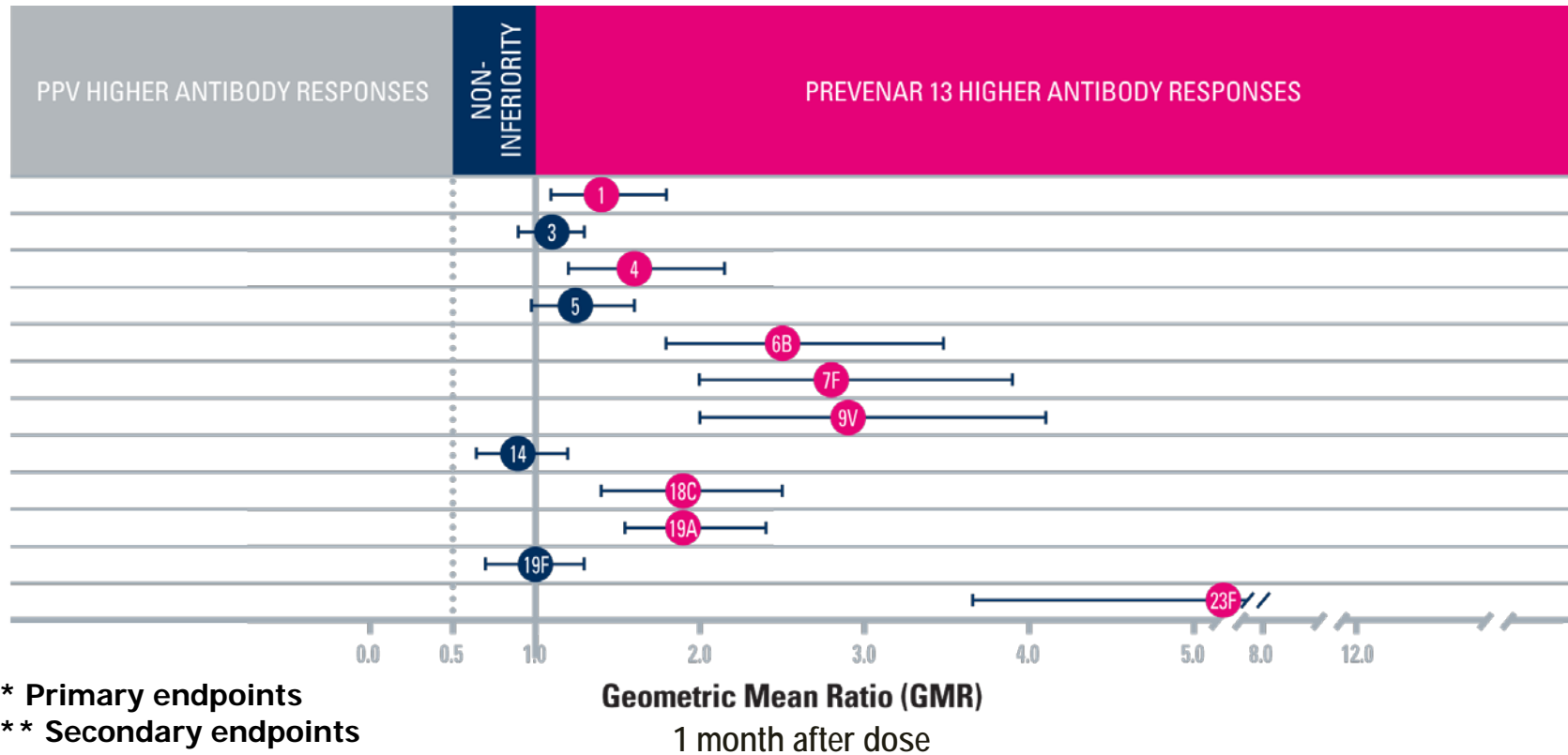
Jackson Vaccine 31 (2013) 3577– 3584

Tunis avril 2014

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

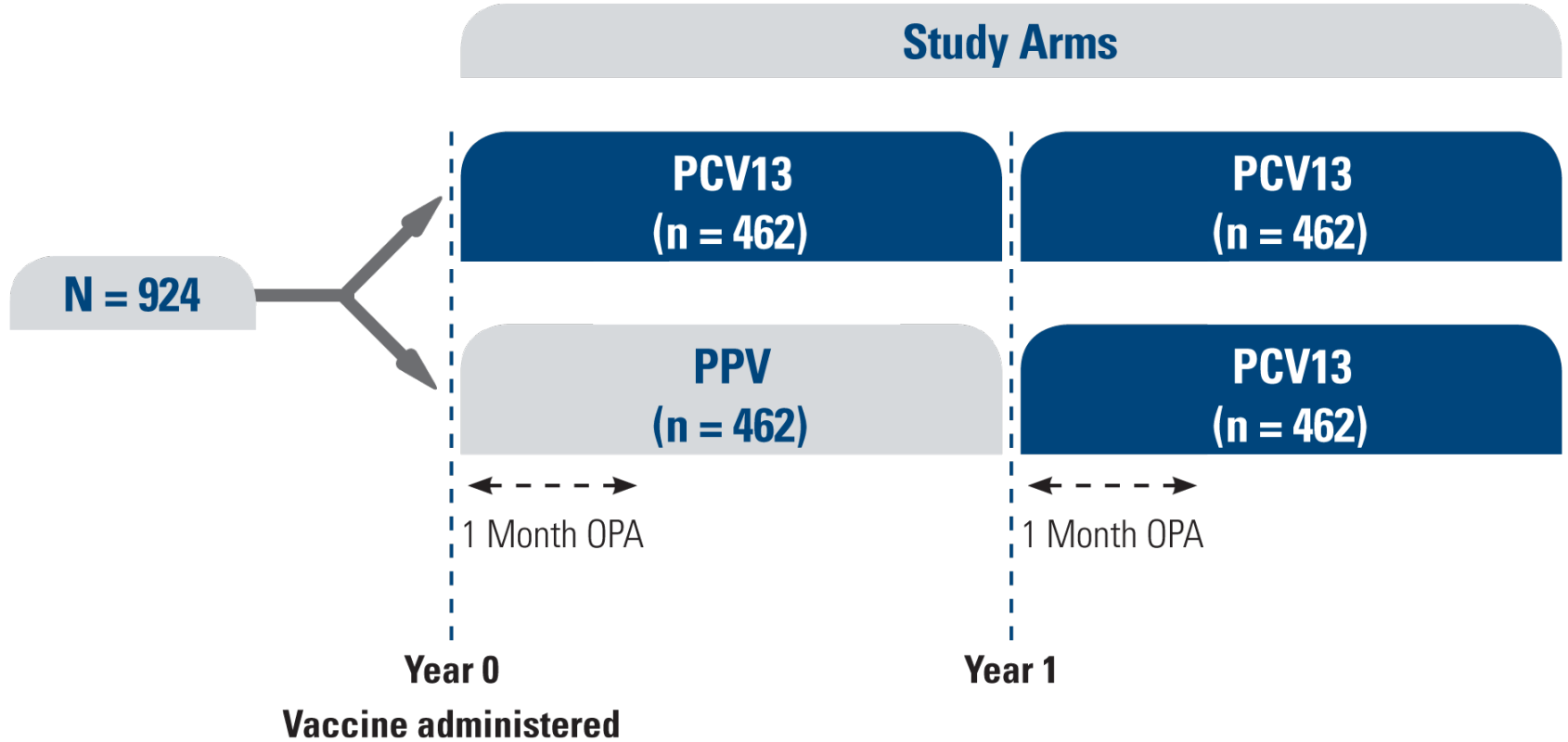
Etude OO4

- 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**



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

Study design



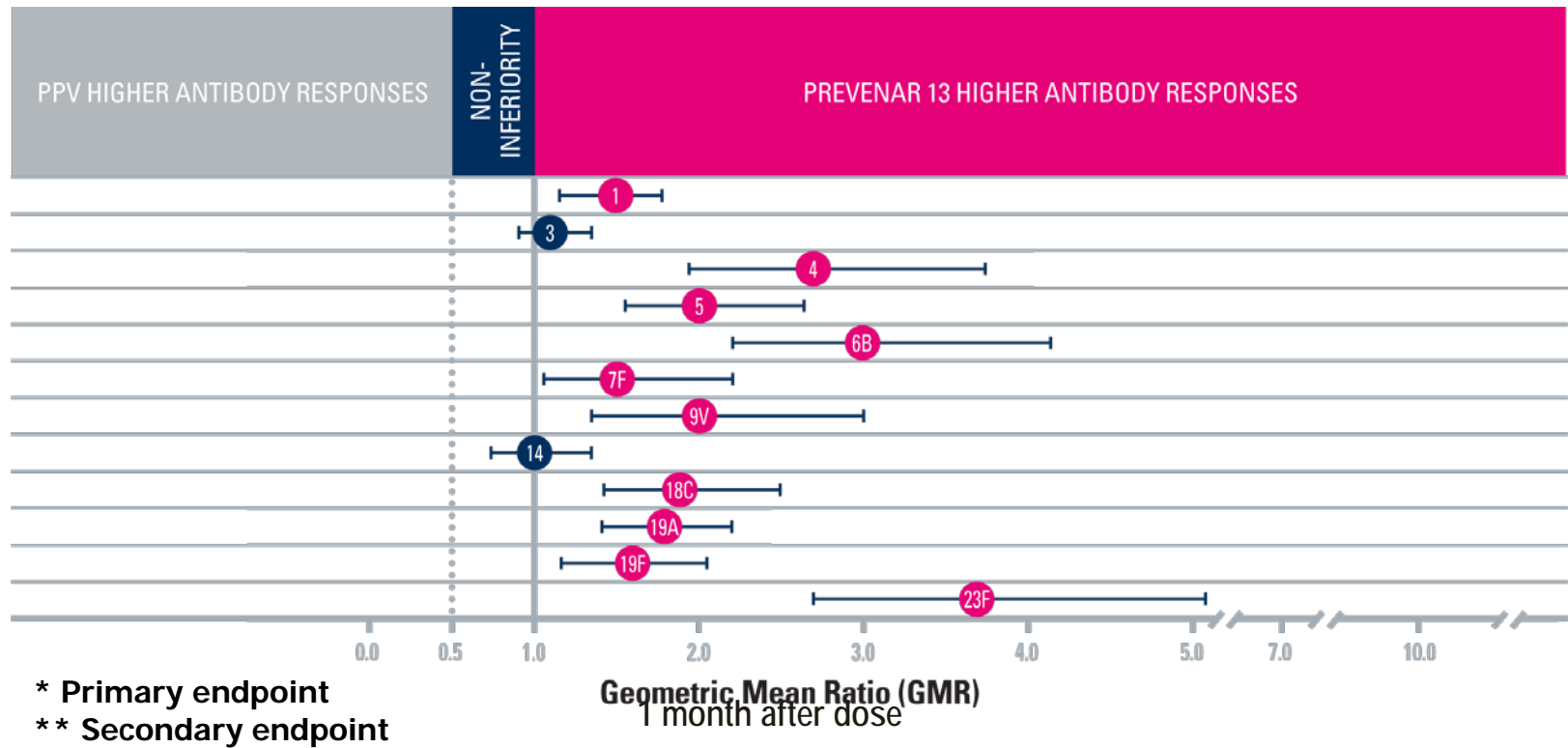
Mean age: 77 years
* Pre-immunised with PPV ≥ 5 years

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.

Vaccin conjugué expérience clinique

Efficacité des vaccin pneumococcique chez l'adulte immunodéprimé : 2 études radomisée vs placebo

THE LANCET

ARTICLES

23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial

N French, J Nakiyingi, L M Carpenter, E Lugada, C Watera, K Moi, M Moore, D Antvelink, D Mulder, E N Janoff, J Whitworth, C F Gilks

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults

Neil French, Ph.D., F.R.C.P., Stephen B. Gordon, M.D., F.R.C.P., Thandie Mwalukomo, M.B., B.S., Sarah A. White, Ph.D., Gershom Mwafurirwa, Dip.Med.Sci., Herbert Longwe, M.Phil., Martin Mwaiponya, M.B., B.S., Eduard E. Zijlstra, M.D., Ph.D., Malcolm E. Molyneux, M.D., F.R.C.P., and Charles F. Gilks, D.Phil., F.R.C.P.

- Ouganda 1392 patients
≥ 15 ans
- 1 dose PPV
- EV = 0

- Malawi 496 patients
≥ 15 ans
- 2 doses PCV 7 à 1 mois
intervalle
- EV = 74%
- (85% an 1, 25% an 2)

Critères jugement sur efficacité au cours des IIP de sérotype vaccinal et pneumonie toute cause

Tunis avril 2014

ndomisée, vs placebo, 84496 volontaires ≥ 65 ans

Répartition sur le territoire NL*



Modalités diagnostiques

- 58 hôpitaux sentinelles
- Toute suspicion de PAC
 - Clinique
 - Radiologique
 - Hémoc, Binax et SSUAD (multiplex antigen binding assay, 97%Se et 100%Sp)

Bonten ISPPD Hyderabad 2014 O O15

* Indication très limitée de PP23 chez très haut risque

définitions

- PAC pneumococcique STV confirmée : clinique + RX + un prélèvement + quel qu'il soit
- PAC pneumo confirmée non invasive, non bactériémique: + antigénurie, cultures réalisées et stériles
- STV IIP : cultures milieux stériles positives et sérotypage + ou SSUAD

Données démographiques de base

	PCV13 42237	Placebo 42255
Âge moyen	72,8	72,8
Homme	55,5	56,6
Femme	44,5	43,7
Asthme	4,8	5,0
Diabète type I	3,3	3,2
Diabète type II	9,1	9,4
Cardiopathie	25,3	25,4
Pathologie pulmonaire	10,1	10,3
splénectomisé	<0,1	<0,1

Bonten ISPPD Hyderabad 2014 O O15

Résultats per-protocole

	VPC13 42240	Placebo 42256	EV%	IC95%	p
1 ^{er} épisode CAP STV	49	90	45,56	21,82-62,49	0,0006
1 ^{er} épisode NI, NB STV CAP	33	60	45,00	14,21-65,31	0,0067
1 ^{er} épisode VT IIP	7	28	75,00	41,43-90,78	0,0005

Bonten ISPPD Hyderabad 2014 O O15

Analyse tout pneumocoque, per-protocole

	VPC13 42240	Placebo 42256	EV%	IC95%	p
1 ^{er} épisode CAP tout type + non typable	100	144	30,56	9,75-46,74	0,0058
1 ^{er} épisode NI, NB tout type + non typable	66	87	24,1	-5,68-45,76	0,1056
1 ^{er} épisode IIP tout type + non typable	27	56	51,79	22,38-70,72	0,0039

Bonten ISPPD Hyderabad 2014 O O15

Indications actuelles

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 haut-risques (immunodépression, Asplénie) Asplénie seule Greffe de Moelle	France, Espagne, USA Pays Bas Suisse

Recommandations françaises vaccin pneumococcique

Enfants > 2 ans et Adultes éligibles à la vaccination

- Immunodéprimés, aspléniques
- Insuffisants card, resp, rén, hép ; syndrome néphrotique, diabétiques, brèches ostéo-méningées, implant cochléo-vestibulaire

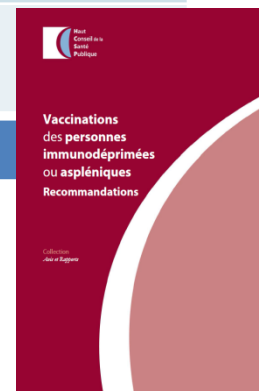
Recommandations concernant les enfants de 2 à 5 ans

Enfants vaccinés avant 2 ans par Prévenar 13®	Pneumo 23® à 2 ans
Enfants non antérieurement vaccinés	2 doses de Prévenar 13® (M0,M2) + Pneumo 23® (M4)

Recommandations concernant les enfants de + de 5 ans et Adultes

Immunodéprimés syndrome néphrotique brèches ostéo-méningées implant cochléo-vestibulaire	Prévenar 13® (M0) + Pneumo 23® (M2)
Insuffisants cardiaques, respiratoires, hépatiques Diabétiques	Pneumo 23®

Pas de données sur les revaccinations ultérieures



conclusion

- Un besoin réel
- Effet direct clair chez l'enfant
- remplacement sérotypique : suivi épidémiologique++
- Effet indirect majeur chez les non vaccinés par le VPC
- Un vaccin polysaccharidique qui est encore indiqué chez les sujets à risque
- Association VPC puis VPP chez les haut-risques
- Vers un élargissement des indications des VPC
- Développement de nouveaux vaccins