



Immunisation contre les Pneumocoques

Mise à Jour : Octobre 2023

Quoi de neuf en 2023 ?

L'arrivée de nouveau vaccins antipneumococciques, imminente pour certains, un peu plus tardive pour d'autres, d'abord chez l'adulte puis chez l'enfant, invite InfoVac à vous proposer une réflexion sur le rôle et la place de ces vaccins

Fiche réalisée par : Robert Cohen et Emmanuelle Varon.

Les vaccins polysidiques non conjugués

Les vaccins polysidiques non conjugués sont « uniformément » des vaccins du passé et ceci quelle que soit leur cible (Méningocoque, Pneumocoque, Hib, Typhoïde...).

De nombreuses études ont démontré qu'ils n'induisent pas de mémoire immunitaire, donc pas d'effet des rappels et il a été même constaté une hypo réactivité, c'est-à-dire que les doses successives de vaccin entraînent des taux d'anticorps inférieurs à ceux suscités par la première injection.

La seule protection conférée par ces vaccins vient de la production d'anticorps, sans immunité cellulaire démontrable et sans aucun effet de groupe (pas d'effet sur le portage). Alors se poser la question de la preuve des conséquences cliniques de l'hypo réactivité est sans objet. Il serait plus intéressant de comprendre les raisons de son existence.

Certes avec le vaccin polysidique anti-pneumococcique on observe un taux d'anticorps en ELISA plutôt haut, induit par une charge antigénique très élevée (20 fois la quantité d'Ag des vaccins conjugués), mais en OPA (la méthode qui a le meilleur corrélat de protection), les résultats sont inférieurs à ceux des vaccins conjugués, même en rappel d'un vaccin pneumococcique conjugué (VPC).

L'efficacité clinique et la tolérance sont sensiblement moins bonnes qu'avec les PCV. Le phénomène d'Arthus assez fréquent, la dose d'Ag étant très élevée.

La question de leur utilisation en France ne se pose aujourd'hui encore que pour quelques semaines ou mois.

Les vaccins conjugués

Vingt ans d'utilisation des VPC chez l'enfant nous ont appris que :

1. La niche écologique que représente le rhino-pharynx de l'enfant ne sera jamais « vide » de pneumocoque et c'est probablement souhaitable... Plus on élargit le spectre de ces vaccins, plus on déplace le remplacement vers d'autres sérotypes. Parmi les 13 sérotypes du VPC13, seulement 3 sont encore présents dans la flore rhinopharyngée :



- Le sérotype 3 (presqu'au même niveau qu'avant). Il est très particulier immunologiquement (pas d'effet booster mais pas d'hyporéactivité) et les VPC actuels ont une activité insuffisante sur lui.
 - Le sérotype 19F : beaucoup moins présent qu'avant. Après 20 ans de vaccination, on ne le retrouve presque plus dans les infections invasives, mais 2 à 3 % des enfants continuent à le porter.
 - Le sérotype 19 A : Après plus de 10 ans de vaccination, on ne le retrouve presque plus dans les infections invasives, mais 2 à 3 % des enfants continuent à le porter.
2. L'important réside dans l'aptitude des souches « résiduelles » à générer des infections invasives à pneumocoque, chez le sujet sans pathologie sous-jacente : c'est la notion de « invasive disease potential » ou de pouvoir d'invasivité. Ainsi, certains sérotypes sont :
 - beaucoup plus souvent retrouvés dans les pathologies invasives qu'en portage : ils ont un **pouvoir invasif élevé**,
 - aussi souvent retrouvés en portage que dans les infections invasives : ils ont un **pouvoir invasif intermédiaire**,
 - enfin d'autres sérotypes sont plus souvent retrouvés en portage que dans les infections invasives : ils ont un **pouvoir invasif faible**. (Tableau 1)
 3. Les sujets présentant des pathologies sous-jacentes peuvent cependant être infectés par n'importe quels sérotypes et en particulier par ceux dont le pouvoir invasif est faible mais qui restent portés par les enfants vaccinés, et continuent donc de circuler dans la population.
 4. Le choix des sérotypes ajoutés dans la formule des différents vaccins conjugués contre le pneumocoque a été conditionné par le choix initial du PCV7. En effet, si celui-ci était bien adapté aux enfants américains (> 80 % des infections invasives à pneumocoque (IIP), il l'était un peu moins pour les petits Européens (environ 70% des IIP) et encore moins pour les pays des autres continents.
 5. L'efficacité remarquable du PCV7 a fait qu'il n'était plus éthique de conduire des études cliniques avec de nouveaux vaccins antipneumococciques en prenant un groupe contrôle « non vaccinés » : la taille des études qu'il aurait fallu mettre en place, si le PCV7 était utilisé comme comparateur, était trop importante pour que cela soit réalisable. De ce fait, des paramètres d'immunogénicité « moyens » (tous sérotypes confondus) ont été déterminés par l'OMS, en corrélant l'immunogénicité moyenne pour l'ensemble des sérotypes du PCV7 et les résultats cliniques obtenus en espérant que cela soit prédictif de l'efficacité clinique des nouveaux vaccins.
 6. Il faut souligner qu'au fur et à mesure de l'élargissement du spectre sérotypique, la non-infériorité en terme l'immunogénicité des nouveaux vaccins n'était pas toujours obtenue pour tous les sérotypes du PCV7. Néanmoins, le PCV10 alors qu'il induisait une immunogénicité moins bonne que le PCV7 pour plusieurs sérotypes a démontré qu'il obtenait une efficacité sur le terrain excellente, soulignant que les critères immunologiques choisis étaient probablement « trop conservateurs »
 7. Dans les vaccins 10,13,15 et 20-valents, des sérotypes à **pouvoir invasif élevé** ont été majoritairement ajoutés. Avec 2 exceptions pour le PCV20 :



- Le sérotype 15BC, à faible pouvoir invasif mais si souvent porté, qu'il est dans tous les pays, un des sérotypes les plus souvent impliqués dans les infections invasives de l'enfant,
 - Le sérotype 11A, à faible pouvoir invasif aussi mais qui est le plus résistant aux antibiotiques notamment à l'amoxicilline, dans un contexte où depuis quelques années, la résistance aux antibiotiques notamment à l'amoxicilline est de nouveau ascendante (Figure 1 et 2).
8. Le vaccin conjugué 21-valent de MSD change la donne en proposant des sérotypes majoritairement non couverts par les autres VPC (Tableau 1), maintenant fréquemment portés chez l'enfant et susceptibles d'infecter les patients à risque. La FDA depuis quelques mois examine le dossier qui devrait aussi être soumis à l'agence Européenne du Médicament. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée chez l'enfant. Les figures 3 et 4 présentent, à partir de données non encore publiées du Centre National de Référence des Pneumocoques, la proportion des sérotypes couverts par les différents vaccins antipneumococciques actuels et à venir. Il n'est pas étonnant de constater que du fait de l'excellent taux de couverture vaccinale des jeunes enfants en France (> 95%) les infections invasives à pneumocoques dues aux sérotypes du PCV-7 et du PCV-13 valents sont devenues rares chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Ceci souligne l'effet de groupe obtenu par la vaccination des nourrissons chez l'adulte.
- Il n'est pas non plus étonnant de constater que c'est le futur 21 valent, qui ne comporte que très peu de sérotypes communs avec le PCV 13, qui aurait la meilleure couverture vis-à-vis des infections invasives de l'enfant actuellement diagnostiquées. Mais remplacer les PCV13, PCV15 ou PCV20 par le PCV21 chez l'enfant aboutirait inévitablement à une remontée rapide des sérotypes les plus invasifs chez l'enfant.
- Ce vaccin est destiné au sujet âgé et aux patients présentant des pathologies sous-jacentes. Chez les adultes, notamment âgés, la proportion d'IIP due aux sérotypes contenus dans le PCV20 et encore plus PCV21 est aussi très importante.



Tableau 1 : Composition sérotypiques des différents vaccins conjugués

- Sérotypes à **pouvoir invasif élevé**
- Sérotypes à **pouvoir invasif intermédiaire**
- Sérotypes à **pouvoir invasif faible**

PCV7	PCV10	PCV13	PCV15	PCV20	PCV21
4	4	4	4	4	-
6B	6B	6B	6B	6B	-
9V	9V	9V	9V	9V	-
14*	14*	14*	14*	14*	-
18C*	18C*	18C*	18C*	18C*	-
19F\$	19F\$	19F\$	19F\$	19F\$	-
23F	23F	23F	23F	23F	-
	1	1	1	1	-
	5	5	5	5	-
	7F	7F	7F	7F	7F
		3*	3*	3*	3*
		6A(C)	6A(C)	6A(C)	6A (C ?)
		19A	19A	19A	19A(B)
			22F	22F	22F
			33F	33F	33F
				8*	8*
				10A	10A
				11A	11A
				12F	12F
				15B (C)	15B (C)
					9N
					15A
					16F
					17F
					20
					23A
					23B
					24F
					31
					35B

*Ce sérotype pourrait être classé dans le groupe « pouvoir invasif élevé »

\$ Ce sérotype pourrait être classé dans le groupe « pouvoir invasif faible »



Figure 1. CMI à l'amoxicilline en fonction du sérotype des souches de pneumocoques isolés du rhinopharynx d'enfant présentant une OMA (France 2021-2022)

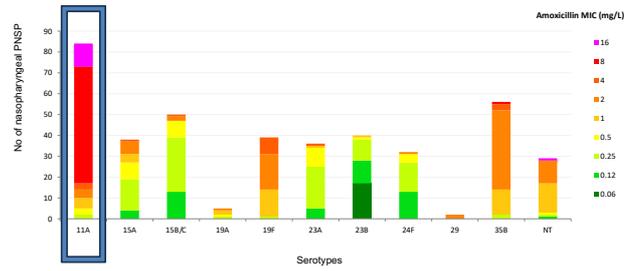
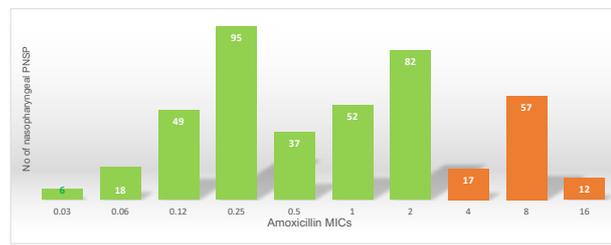


Figure 2. CMI à l'amoxicilline des souches de pneumocoques isolés du rhinopharynx d'enfants présentant une otite (n=425)



Résistance à l'amoxicilline CMI > 2 mg/L (CASFM-EUCAST)

Figure 3. Pourcentage des sérotypes (%) couvert par les vaccins anti pneumococciques conjugués chez l'enfant en France 2022

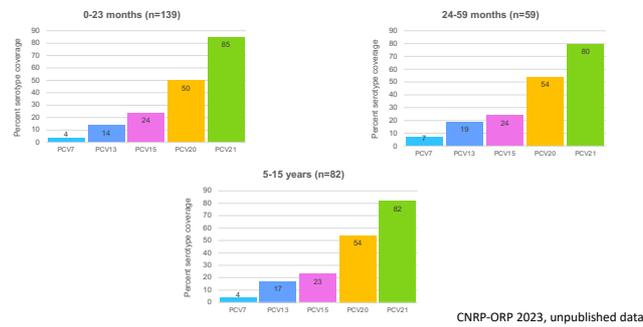


Figure 4. Pourcentage des sérotypes (%) couvert par les vaccins anti pneumococciques conjugués chez l'adulte en France 2022

