



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PATHOGÈNES

Pneumocoque

Pneumococcus



E. Varon^{a,*}, J. Gaillat^c

^a Centre national de référence des pneumocoques, centre de recherche clinique et biologique, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

^b Laboratoire de biologie médicale, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

^c Service des maladies infectieuses, CH Annecy-Genevois, 1, avenue de l'Hôpital, 74374 Pringy cedex, France

Disponible sur Internet le 15 octobre 2020

Quels sont les vaccins pneumococciques disponibles ?

Les vaccins actuellement disponibles sont des vaccins utilisant la capsule de différents sérotypes de pneumocoques.

Deux vaccins sont actuellement disponibles :

- Prevenar13[®], vaccin polysidique conjugué 13-valent (VPC13) entraîne une réponse immunitaire thymo-dépendante (cellules B et T), dès les premières semaines de vie. Il s'agit d'une réponse humorale et muqueuse avec mise en place d'une mémoire immunitaire, dirigée contre 13 sérotypes. Le vaccin conjugué prévient les infections à pneumocoque dont le sérotype est inclus dans le vaccin et prévient le portage rhinopharyngé, phase initiale indispensable à l'infection pneumococcique (effet direct). Son effet sur le portage permet de limiter la circulation et l'acquisition des sérotypes vaccinaux dans la population non vaccinée (effet indirect). Les sérotypes couverts sont 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F ;
- Pneumovax[®], vaccin polysidique 23-valent (VPP23) entraîne une réponse immunitaire thymo-indépendante à partir de l'âge de 2 ans avec prolifération des cellules B spécifiques et différenciation en cellules productrices d'anticorps sans le concours des cellules T-auxiliaires : il s'agit d'une réponse humorale, sans réponse mémoire, dirigée contre 23 sérotypes. Il protège des infections invasives dues aux sérotypes vaccinaux, mais il ne prévient pas le portage rhinopharyngé. Les sérotypes couverts par le Pneumovax[®] sont les sérotypes du VPC13 à l'exception du sérotype 6A, ainsi que les sérotypes 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F et 33F.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emmanuelle.varon@chicreteil.fr (E. Varon).

Tableau 1 Couverture sérotypique des vaccins dans les infections invasives à pneumocoque en 2017 ($n = 1068$) en fonction du groupe d'âge (CNRP).

Groupe d'âges	Infections invasives	
	VPC13 (%)	VPP23 (%)
0–23 mois	17,0	57,8
24–59 mois	16,7	51,4
5–15 ans	20,4	59,3
50–64 ans	24,5	71,6
> 64 ans	30,8	74,3
Total	25,5	69,0

En 2017, la couverture sérotypique du VPC13 et du VPP23 était respectivement de 30,8 % et de 74,3 % pour les infections invasives de l'adulte de plus de 64 ans (Tableau 1) [1]. De façon plus spécifique, parmi les pneumonies bactériémiques de l'adulte étudiées dans le cadre de l'étude SIIPA (236 souches étudiées) [2], 29,3 % sont dues à des pneumocoques de sérotypes couverts par le VPC13, avec à la 1^{re} place le sérotype 3 (14,8 %), puis le sérotype 19A (5,5 %). Les pneumocoques de sérotypes couverts exclusivement par le VPP23 représentaient 44,9 % des cas, avec une couverture sérotypique de 74,2 % pour les deux vaccins (Fig. 1). Ces résultats ont été confirmés plus récemment sur 908 infections invasives [3].

Quel schéma pour qui ?

Les recommandations de mars 2017 ont simplifié les schémas résumés sur la Fig. 2 – issu du calendrier vaccinal 2017 (HCSP, mars 2017).

La modification principale porte sur l'extension des indications du schéma combinant les deux vaccins VPC13 suivi de VPP23 aux situations dites à risque, alors que les indications étaient, auparavant limitées aux personnes à haut risque de faire une infection à pneumocoque.

Haut risque: immunodéprimés et patients atteints de syndrome néphrotique

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

À risque non immunodéprimés mais porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection à pneumocoque

- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ;
- asthme sévère sous traitement continu ;
- insuffisance rénale ;
- hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ;
- diabète non équilibré par le simple régime ;
- patients présentant une brèche ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire.

Apport du vaccin conjugué par rapport au polysidique non conjugué

La réponse immunitaire est améliorée du fait de son caractère T-dépendant permettant l'élaboration d'anticorps ayant tous les isotypes (IgG, A, M) de forte affinité après mutation somatique, et une mémoire immunitaire [4]. La comparaison entre les vaccins conjugués et polysidiques a montré non seulement un taux d'anticorps (Ac) post-vaccinal supérieur 1 mois après la vaccination, mais surtout une activité fonctionnelle supérieure (opsonophagocytose) [5], y compris chez les plus de 65 ans. Chez l'enfant, l'effet rappel est obtenu par la dose injectée à l'âge de 12 mois, (schéma 2 + 1, voire 3 + 1 chez le prématuré). Chez l'adulte qui s'est déjà immunisé contre différents sérotypes de pneumocoques au cours de sa vie, la vaccination peut être considérée comme un rappel. La production d'IgA permet la réduction du portage qui joue un rôle essentiel dans l'effet indirect de la vaccination. « Un enfant vacciné, 2,3 adultes protégés » [6]. L'inconvénient de ce vaccin est son nombre limité de sérotypes et l'impact écologique traduit par le remplacement sérotypique (cf. supra). De plus, les données du Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) montrent l'absence de diminution significative des infections invasives à sérotype 3 chez les adultes depuis l'introduction du VPC13, malgré une incidence très faible chez les enfants de moins de 2 ans. La même tendance est observée sur les données de l'étude SIIPA (cf. supra, Fig. 1). L'absence d'effet indirect du VPC13 pour les infections invasives à sérotype 3 laisse supposer une moins bonne réponse immunitaire vis-à-vis de ce sérotype, qui est aussi observée dans d'autres pays [7].

À l'inverse, le VPP23 inclut davantage de sérotypes mais, compte tenu de leur nature exclusivement polysidique, et de leur quantité importante, il provoque une stimulation massive des cellules B de la zone marginale, et une production rapide d'anticorps (IgM et IgG2 essentiellement), sans le concours des cellules T-auxiliaires. De ce fait, il n'induit pas de mémoire immunitaire, et entraîne une déplétion du pool de cellules B naïves. Cette déplétion pourrait expliquer l'hypo-réponse secondaire à une vaccination trop précoce après une dose de VPP23. Cette hypo-réponse diminuant

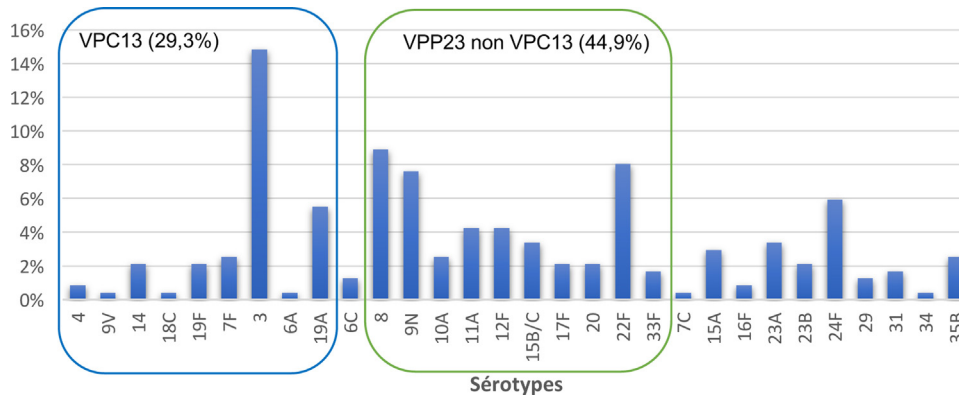



Figure 1. Distribution des sérotypes responsables de pneumonies bactériémiques chez l'adulte, en France en 2017 (SIIPA, 236 cas).

Vaccination contre les infections à pneumocoque (IP)		
Enfants de moins de 2 ans	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP	Enfants de plus de 5 ans et adultes à risque d'IP
VPC 13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 et 11 mois	Si antérieurement vacciné par VPC 13 VPP23 à l'âge de 24 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Non vaccinés antérieurement : VPC13 puis VPP23 (S8) • Vaccinés antérieurement : <ul style="list-style-type: none"> - Avec la séquence VPC13-VPP23 : VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23 - Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23 : VPC13. Revaccination par VPP 23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23
 <p>Prématurés et nourrissons à risque d'IP : une dose de vaccin conjugué 13-valent à l'âge de 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois</p>	<p>Si non antérieurement vaccinés : deux doses de VPC13 (S0, S8) puis VPP23 (S16)</p>	

VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
VPP23 : vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent
S : semaine

Figure 2. Recommandations mars 2017.

avec le temps, elle explique la nécessité d'un délai suffisamment long entre deux vaccins (voir infra).

La décision d'adjoindre le VPP23 au VPC13 dans le schéma vaccinal des individus à risque repose sur la volonté d'élargir la couverture sérotypique (voir Tableau 1). Cependant, il faut se rappeler que la protection induite par le VPP23 est de moins bonne qualité et sans effet mémoire. La durée de protection est plus longue avec le VPC13, alors qu'elle ne dépasse probablement pas 5 années pour le VPP23. Des évaluations complémentaires devraient renforcer ces données.

Pour ce qui est de l'efficacité clinique il s'agit d'un long débat qui, associé à l'évolution de la distribution des sérotypes, explique que les recommandations diffèrent d'un pays occidental à l'autre. Globalement sur les infections invasives l'efficacité des deux types de vaccins se situe entre 60 et 70 % [8]. L'efficacité sur les pneumonies de sérotype vaccinal a été démontrée pour le VPC13 chez les plus de 65 ans ; celle du VPP23 est controversée mais n'est sûrement pas nulle et se situerait entre 0–30 % comme spécifié dans le rapport du Haut Conseil de Santé Publique [9].

Fait important, le schéma doit toujours débuter par l'injection d'une dose de VPC13 en raison de l'hypo-réponse

induite par une injection récente de VPP23. En cas d'antécédent de vaccination par le VPP23, il faut attendre au minimum 1 an avant de vacciner avec le VPC13, un délai de 3 à 5 ans étant probablement plus optimal. Le délai entre la dose de PCV13 et celle de VPP23 est fixé à au moins 8 semaines (cf. encadré). Il s'agit là encore d'un sujet débattu. Les recommandations nord-américaines sont d'attendre au moins 8 semaines chez les immunodéprimés et 1 an chez les individus à risque non immunodéprimés permettant une meilleure réponse immunitaire [10]. Le délai optimal entre l'injection de VPC13 et celle de VPP23 serait de l'ordre de 4 ans [5] compte tenu de l'effet rappel pour les sérotypes communs aux deux types de vaccins.

Y a-t-il un intérêt à revacciner ? Si oui par quel vaccin, dans quel délai, pour quels patients ?

La durée d'efficacité des vaccins pneumococciques dépend directement de la persistance d'un taux d'Ac protecteur. Ce taux n'a été défini que chez l'enfant à 0,35 µg/mL pour le

PCV7 [11]. La concentration en Ac décroît rapidement dès la 1^{re} année post-vaccination avec en fin de 2^e année un taux sensiblement supérieur au taux pré-vaccination avec le VPP23 [12]. La décroissance des taux d'Ac avec les deux types de vaccins est superposable [13]. Sur le plan clinique, l'efficacité maximale avec le VPP23 est observée dans les 2 ans qui suivent la vaccination, pour baisser ensuite entre la 2^e et la 5^e année. Cette décroissance est d'autant plus importante que le sujet est âgé [14].

La durée d'efficacité avec le VPC13 paraît plus longue au vu des résultats de l'étude CAPITA, avec la persistance d'une protection d'au moins 3,9 ans, fin du suivi de l'étude [15]. Actuellement, nous ne disposons pas de données pour recommander un rappel de VPC13 chez l'adulte à risque.

Il n'y a pas d'étude permettant d'affirmer une efficacité clinique des revaccinations avec le VPP23 [16]. Cependant, compte tenu de la persistance des facteurs de risque d'acquérir une infection pneumococcique, de l'avancement en âge, et de la décroissance des taux sériques d'Ac, il paraîtrait logique de proposer de nouvelles injections de VPP23 (revaccinations). Ceci pose la question du délai entre les injections, et du nombre des revaccinations. Les taux d'Ac obtenus après une 1^{re} injection de VPP23, ou après une revaccination 5 ans après la primovaccination sont comparables [17] et corroborent les données de la littérature [18]. La tolérance est globalement bonne si on respecte un délai de 5 ans entre deux injections [16].

Les recommandations diffèrent d'un pays occidental à l'autre. Les recommandations françaises ont varié dans le temps : d'abord recommandée tous les 5 ans, la revaccination a été supprimée en 2013 en raison du manque de données de la littérature, pour être à nouveau recommandée en 2017 : « Les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13-VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure ».

On pourrait en conclure qu'il n'y a pas de recommandation à revacciner plus d'une fois par le VPP23. Mais il n'y a pas non plus de contre-indication à revacciner plusieurs fois, notamment en termes de tolérance. Il paraîtrait logique chez des patients à risque de répéter les injections tous les 5 ans, mais on ne peut certifier l'efficacité de cette attitude [18]. Il existerait un risque de déplétion en lymphocytes B naïfs d'autant plus préjudiciable que la personne est âgée [4], et des études sont nécessaires pour le préciser. L'arrivée de nouveaux vaccins conjugués avec une couverture sérotypique plus large devrait permettre leur utilisation dans ces indications.

Y a-t-il un intérêt à vacciner des patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire ?

Les hypogammaglobulinémies secondaires sont souvent diagnostiquées à l'occasion d'infections respiratoires récidivantes à germes encapsulés (dont le pneumocoque) chez un adulte. Seules les hypogammaglobulinémies primitives ont été abordées dans les recommandations françaises [19].

Le bénéfice de la vaccination chez ces patients recevant un traitement de substitution par immunoglobulines n'est pas démontré. La vaccination n'est donc pas indiquée. Toutefois, les données disponibles laissent penser que la vaccination grippale et la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque pourraient être bénéfiques [19]. Pour les modalités de vaccination cf. fiche immunoglobulines et vaccination.

Les causes d'hypogammaglobulinémies secondaires sont multiples avec des niveaux quantitatifs et qualitatifs différents : insuffisance rénale chronique, voire de syndrome néphrotique, cirrhose, pertes digestives, hémopathies lymphoïdes, quelques rares pathologies pulmonaires. Il s'agit le plus souvent de perte des IgG et A, plus rarement des IgM. Les taux d'IgG peuvent être < 2 g/L. On ne peut préjuger de la réponse vaccinale.

L'intérêt de la vaccination est probablement limité dans cette indication, néanmoins le bénéfice n'est pas exclu et l'innocuité de ces vaccins permet leur prescription.

Conclusion

Les deux vaccins pneumococciques sont actuellement complémentaires et leur usage séquentiel, VPC13 suivi de VPP23, est communément recommandé avec des indications qui peuvent différer selon les pays. Actuellement, en France, tous les sujets à risque, immunodéprimés ou non, devraient être vaccinés. Les seules données disponibles concernant la revaccination et son efficacité sont celles provenant d'études d'immunogénicité. Dans ce cas, un délai de 5 ans entre deux doses de VPP23 est préconisé. En cas d'hypogammaglobulinémie secondaire, l'efficacité vaccinale dépend directement de la possibilité ou non d'une réponse immunitaire qu'il convient d'évaluer par une sérologie.

Vaccin conjugué 13-valences (Prevenar13[®]) suivi au moins 8 semaines plus tard par le vaccin polysidique 23-valences (Pneumovax[®]).

Respecter un intervalle d'1 an minimum entre le dernier Pneumovax[®] (anciennement Pneumo 23[®]) et l'administration du Prevenar13[®].

Respecter un intervalle de 5 ans entre 2 vaccins polysidiques 23-valences (Pneumovax[®] ou Pneumo 23[®]).

Revaccination par le vaccin polysidique 23-valences 1 fois à 5 ans du précédent.

Pas d'indication à un rappel par le vaccin polysidique conjugué 13-valent.

Déclaration de liens d'intérêts

E. Varon : participation à des groupes d'experts pour les laboratoires MSD et Pfizer.

J. Gaillat : participation à des groupes d'experts pour les laboratoires MSD, Sanofi Pasteur, Pfizer.

Références

- [1] Varon E, et al. Rapport annuel d'activité du CNRP, épidémiologie 2017; 2018 <http://cnr-pneumo.com>.
- [2] Gaillat J, Varon E, Lepoutre A, et al. COL 2-02 Surveillance clinico-épidémiologique des infections invasives à pneumocoque de l'Adulte (SIIPA). *Med Mal Inf* 2016;46:3.
- [3] Danis C, Varon E, Lepoutre A, et al. Factors associated with severe nonmeningitis invasive pneumococcal disease in adults in France. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz510.
- [4] Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205(9):1408–16.
- [5] Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013;31:3585–93.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR Wkly* 2005;54:893–7.
- [7] Slotved HC, Dalby T, Harboe ZB, et al. The incidence of invasive pneumococcal serotype 3 disease in the Danish population is not reduced by PCV-13 vaccination. *Heliyon* 2016;2:e00198 [eCollection 2016 Nov].
- [8] Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 [Art. No.: CD000422].
- [9] HCSP avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes 10 mars 2017. <http://www.hcsp.fr/>.
- [10] Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ACIP. *MMWR* 2015;64:944–7.
- [11] Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection or the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:839–46.
- [12] Musher MD, Manoff SB, McFetridge RD, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* 2011;7:919–28.
- [13] Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50–80 years. *Clin Infect Dis* 2009;49:1318–25.
- [14] Andrews NJ, Waight PA, George RC, et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6802–8.
- [15] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114–25.
- [16] Renschmidt C, Harder T, Wichman O, et al. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide vaccine recommendations in the elderly: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2016;16:711.
- [17] Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, et al. Revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Japanese elderly is well tolerated and elicits immune responses. *Vaccine* 2016;34:3875–81.
- [18] Caya CA, Boikos C, Desai S, et al. Dosing regimen for the 23-valent pneumococcal vaccine: a systematic review. *Vaccine* 2015;33:1202–12.
- [19] HCSP Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. *Recommandations* 2014. <http://www.hcsp.fr/>.