

Vaccination contre les pneumocoques : recommandations visant à prévenir les maladies invasives à pneumocoques chez les groupes à risque

Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV), État février 2014

Après une analyse détaillée des données actuelles concernant les vaccins contre les pneumocoques, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) recommandent l'attitude suivante pour la vaccination des groupes à risque :

- Il est recommandé d'administrer 1 dose unique (> 1 dose chez les enfants de < 2 ans et les receveurs d'une transplantation) de vaccin conjugué 13-valent contre les pneumocoques (PCV13) à toute personne présentant un risque spécifique.
- Cette vaccination est recommandée avant la période de risque maximal, définie précisément pour chaque groupe à risque.
- Les rappels et vaccinations supplémentaires avec le vaccin polysaccharidique 23-valent contre les pneumocoques (PPV23) ne sont actuellement plus recommandés.
- Un rappel avec le PCV13 n'est pour l'instant pas recommandé par manque de données.
- Afin d'optimiser les réponses au PCV13, deux mesures sont recommandées :
- Respecter un intervalle minimum de 12 mois après la dernière dose de vaccin PPV23.
- Par mesure de précaution, respecter si possible un intervalle de 4 semaines avec un vaccin antigrippal.
- La vaccination de base contre les pneumocoques pour les personnes âgées de 65 ans et plus n'est plus recommandée.

Grâce aux données cliniques disponibles, les groupes à risque ont été nouvellement et plus précisément définis. Comme le vaccin PCV13 n'est autorisé en Suisse que pour les enfants jusqu'à 5 ans, les coûts ne peuvent pas être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins pour les personnes de plus de 5 ans.

La recommandation de vaccination complémentaire contre les pneumocoques pour tous les enfants de moins de 5 ans reste inchangée.

INTRODUCTION

Le vaccin conjugué contre les pneumocoques s'est avéré à la fois très efficace et sûr chez les enfants en bas âge. Ses propriétés – efficacité

élevée chez les jeunes enfants, immunogénicité prouvée chez les personnes âgées, induction d'une mémoire immunologique et absence d'hyporéactivité immunologique en cas d'administration répétée – le

rendent intéressant pour les enfants et les adultes présentant une maladie sous-jacente et de fait exposés à un risque accru de maladie invasive à pneumocoques (MIP). Ces différents éléments ont amené la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) à procéder à une évaluation minutieuse des données actuellement disponibles sur les vaccins antipneumococciques, en se fondant sur une revue de la littérature détaillée, dans le but de recommander la meilleure stratégie actuellement possible pour prévenir les MIP chez les groupes à risque de tous âges.

Les pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) sont des germes responsables de graves infections bactériennes invasives (pneumonies, bactériémies, septicémies et méningites) [1]. Ils sont par ailleurs la cause principale des pneumonies communautaires et des otites moyennes aiguës. Avant l'introduction de la vaccination complémentaire des enfants en bas âge, un millier de cas d'infections invasives et plus d'une centaine de décès étaient déclarés chaque année en Suisse. Les principales victimes étaient des adultes de 65 ans et plus, des enfants de moins de 2 ans et, en particulier, des personnes atteintes de maladies chroniques affaiblissant le système immunitaire. En dépit des traitements antibiotiques disponibles, la morbidité et la mortalité dues aux pneumocoques restent élevées. La propagation des pneumocoques résistants à la pénicilline ou multirésistants constituent un problème supplémentaire sérieux.

La médecine dispose depuis plus d'une trentaine d'années d'un vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent (PPV23), recommandé jusqu'à présent, dans le but de prévenir les MIP, pour toutes les personnes de 65 ans et plus et toutes les personnes dès l'âge de 2 ans souffrant d'une pathologie chronique sous-jacente et présentant un risque accru de maladies à pneumocoques [2,3]. Le débat sur son efficacité limitée (en particulier chez les personnes à risque) et son effet réduit après un

rappel (hyporéponse) expliquent probablement pourquoi l'utilisation de ce vaccin a été très limitée en Suisse. D'après le nombre de doses vendues dans notre pays, la couverture vaccinale des personnes de 65 ans et plus semble être inférieure à 10%. La couverture vaccinale des personnes avec un risque accru d'infection invasive lié à une affection sous-jacente n'est pas connue, par contre, on sait que plus de la moitié des MIP déclarées en Suisse ces dernières années concernaient des personnes avec un risque accru d'infection invasive (selon la définition en vigueur pour une vaccination par le PPV23) [4].

Un véritable progrès a été réalisé lors de la mise sur le marché en l'an 2000 du vaccin conjugué heptavalent (PCV7), destiné en priorité aux enfants de moins de 2 ans, qui ne répondent pas aux vaccins polysaccharidiques. Ce vaccin est recommandé depuis 2001 pour tous les enfants de moins de 5 ans présentant des facteurs de risque et, depuis fin 2005, pour tous les enfants de moins de 2 ans comme vaccination complémentaire [5–8]. Fin 2010, le PCV7 a été remplacé par un vaccin conjugué 13-valent (PCV13) et recommandé comme vaccination complémentaire pour tous les enfants de moins de 5 ans [9]. Depuis 2012, le PCV13 est également recommandé pour tous les receveurs de cellules souches hématopoïétiques (enfants et adultes) [10].

La vaccination avec le PCV7 a entraîné un recul considérable des MIP chez les enfants de moins de 2 ans, dont l'incidence en Suisse en 2009 était pour la première fois inférieure à celle observée chez les personnes de 50 à 64 ans. Ce recul, attribuable à une diminution des infections dues aux sérotypes de pneumocoques contenus dans le vaccin, est un peu contrebalancé par l'augmentation de quelques sérotypes non contenus dans le vaccin [4,9]. Dans d'autres pays, on a par ailleurs observé une réduction de la fréquence des MIP dans les catégories d'âge non vaccinées, en particulier chez les 65 ans et plus et dans les groupes à risque, du fait d'une immunité de groupe [11–13]. Le PCV13 devrait désormais être recommandé à toute personne, quel que soit son âge, qui présente un risque accru de MIP en lieu et place du PPV23.

ÉPIDÉMIOLOGIE EN SUISSE

En Suisse, les MIP sont recensées par le système de déclaration obligatoire (déclaration initiale du laboratoire depuis 1999 et déclaration complémentaire du médecin depuis 2001). De 2001 à 2009, les cas déclarés de MIP ont progressé de plus d'un tiers, passant de 817 à 1104, avec une augmentation particulièrement marquée chez les personnes de plus de 50 ans. La tendance semble s'être inversée en 2010, le nombre de cas signalés tombant à 867 en 2012 (–21%), en raison de la diminution de l'incidence chez les enfants en bas âge et, peut-être, d'une certaine immunité de groupe apparue suite à la recommandation, fin 2005, de la vaccination complémentaire des enfants de moins de 2 ans avec le PCV7 [14]. Le nombre de cas déclarés en 2013 se situe un peu au-dessus de celui de 2011. L'incidence maximale de 45 cas par 100 000 habitants a été enregistrée en 2008/2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus (cf. figure 1). Chez les enfants de moins de 2 ans, deuxième groupe en importance, l'incidence a chuté de 70% entre 2001 et 2012, passant de 27 par 100 000 par an (2002–05) en moyenne à 8 cas pour 100 000 habitants en 2012.

En 2010, environ 70% des enfants de moins de 2 ans avaient reçu au moins une dose de PCV7 (64% avaient reçu 3 doses; données de onze cantons)¹; en 2011, la couverture vaccinale était, dans sept autres cantons, de 81% (75 à 89%) pour une dose et de 76% (70 à 84%) pour 3 doses.

Pour 2011–2012, le sérotype est connu pour 88% des MIP: parmi les 1599 cas signalés, 18% étaient dus aux sérotypes du PCV7, 64% aux sérotypes du PCV13, 80% aux sérotypes du PPV23 et 19% à d'autres sérotypes (cf. tableau 1). Si l'on compare les données de la période 2011–2012 avec celles de la période 2002–2005, on constate une diminution du nombre de MIP dues aux types contenus dans le PCV7 et le PCV13 (respectivement –60% et –16% au total) et ce dans tous les groupes d'âge. Le nombre de cas attribuables aux six sérotypes contenus dans le PCV13, mais absents dans le PCV7, a par contre augmen-

té (+54%). Quant au nombre de cas dus aux 23 sérotypes contenus dans le PPV23, il a diminué de 8%, tandis que celui des cas sans lien avec les sérotypes contenus dans les vaccins a augmenté (+34%).

Pour la période allant de 2002 à 2010, 10% (7 à 12%) des MIP étaient dues à des sérotypes couverts par le PPV23 mais non par le PCV13. Dans d'autres pays (D, F, UK, USA), ce pourcentage oscillait entre 14 et 28% pour la période allant de 2004 à 2010 [15]. S'agissant de la catégorie des 65 ans et plus, ce chiffre variait de 6 à 13% jusqu'en 2010, avant d'augmenter légèrement pour atteindre 16%, en dépit de la vaccination recommandée par le PPV23 (figure 2).

Un facteur de risque au moins (selon la définition en vigueur pour la vaccination avec le PPV23) a été mentionné pour 61% des MIP avec données à disposition (n=782) en 2012, les plus fréquents étant l'immunosuppression (30% des cas présentant des facteurs de risque), l'insuffisance rénale chronique (28%), les maladies pulmonaires chroniques (24%), le diabète (20%) et les maladies récurrentes des voies respiratoires (15%). Les patients de 65 ans et plus (71%) et ceux entre 50 et 64 ans (67%) présentaient nettement plus souvent des facteurs de risque que les plus jeunes (33%).

Les diagnostics des infections à pneumocoques déclarées en 2012 (sex-ratio: 1,1 homme pour 1 femme) étaient répartis comme suit: 76% des cas étaient des pneumonies, 49% des septicémies, 4% des méningites, 2% des arthrites et 10% d'autres tableaux cliniques. La létalité moyenne était de 10% et augmentait avec l'âge (13% pour les 65 ans et plus), elle était nettement plus élevée pour les septicémies (16%) et les méningites (17%) que pour les pneumonies (9%). Chez les patients présentant au moins un facteur de risque, elle se situait à 14% et était supérieure aux 4% chez les patients sans facteur de risque connu. La mortalité la plus élevée a été constatée chez les patients souffrant d'asplénie/splénectomie

¹ www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02133/index.html?lang=fr

(24%), d'immunosuppression (17%) ou d'insuffisance rénale chronique (16%).

Sur les 927 isolats de maladies invasives analysés en 2012 par le Centre national de référence pour les pneumocoques, 12% présentaient une résistance intermédiaire ou totale à l'un des quatre antibiotiques testés, 5% à deux et 5% à trois. La proportion des isolats résistants a diminué par rapport aux années précédentes. Le pourcentage d'isolats multirésistants est resté relativement constant, tout comme le nombre d'isolats présentant une sensibilité réduite à la pénicilline (11% dont 8,4% résistants et 2,2% présentant une résistance intermédiaire), au cotrimoxazole (13%) ou à l'érythromycine (11%). Une résistance à la lévofloxacine n'a été observée qu'une fois seulement ces dernières années.

En conclusion, les MIP ont un impact sur la santé de la population, tant en raison du nombre de cas (dépassant parfois 1000 par an) que de leur gravité. Ces maladies potentiellement graves se manifestent dans environ 60% des cas chez des personnes présentant des facteurs de risque bien connus.

VACCINATION CONTRE LES PNEUMOCOQUES

a) Vaccins

Il existe sur le marché deux types de vaccins contre les pneumocoques : un vaccin polysaccharidique 23-valent (PPV23) et un vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Vaccin antipneumococcique polysaccharidique (PPV23)

Le vaccin polysaccharidique 23-valent autorisé en Suisse (Pneumovax®-23) contient, pour chaque dose, 25 µg des polysaccharides pneumococciques suivants : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F et, du phénol comme adjuvant. Ce vaccin, autorisé pour les personnes à partir de 2 ans, était recommandé jusqu'ici pour les patients présentant un risque accru de MIP (vaccination des groupes à risque, selon la définition du plan de vaccination 2013) et pour les personnes de plus de 65 ans (vaccination de base) [16].

Figure 1
Maladies invasives à pneumocoques, 2002–2012
Cas déclarés / 100 000 habitants (n = 10 510)

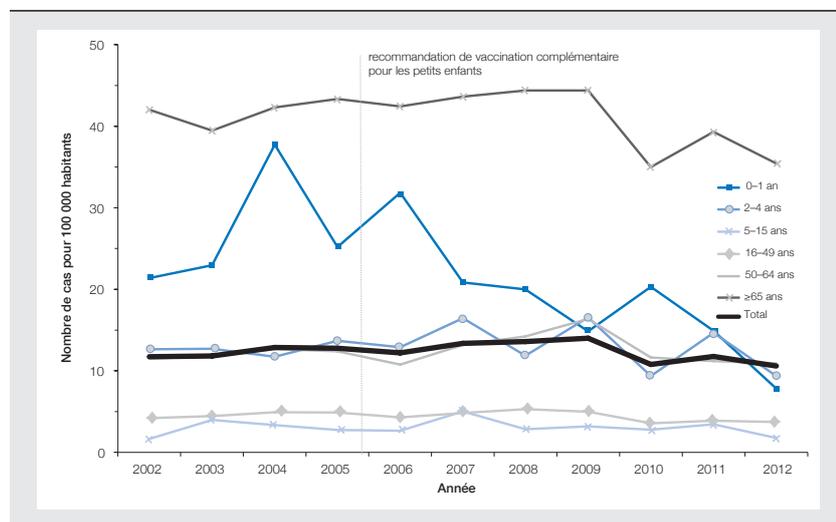
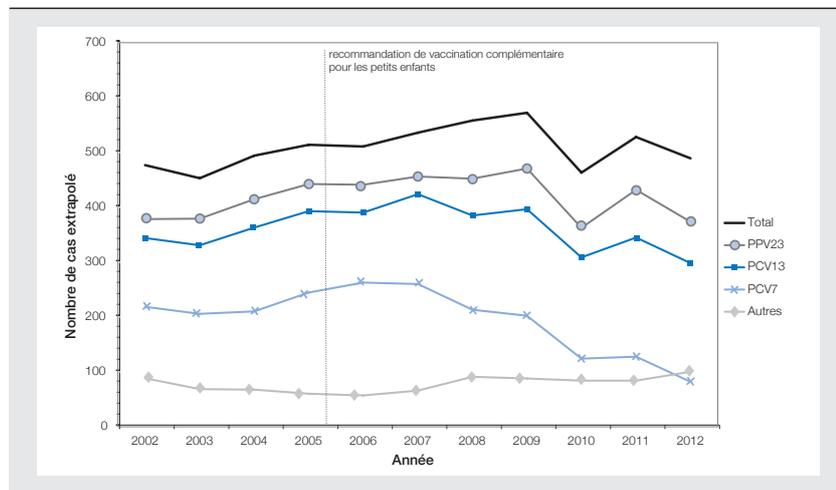


Tableau 1
Maladies invasives à pneumocoques, 2011–2012
Distribution des sérotypes (%) par type de vaccin (le sérotype est inconnu dans 12% des cas, n = cas dont le sérotype est connu)

Age (ans)	n	Sérotypes (%)			
		PCV7	PCV13	PPV23	autres
0–1	31	16	61	71	29
2–4	50	8	80	84	14
5–15	39	13	77	79	21
16–49	283	17	67	82	18
50–64	295	16	61	77	22
65+	901	21	64	80	18
Total	1599	19	65	80	19

Figure 2
Maladies invasives à pneumocoques chez les personnes de 65 ans et plus, 2003–2012
Cas déclarés par sérotype (estimation sur la base des sérotypes connus*).



* Les sérotypes 10A, 11A, 17F, 22F et 33F ne sont déterminés que depuis 2010 et le sérotype 6A, depuis 2005 (auparavant, seul le sérotype était déterminé). La répartition de ces sérotypes avant ces dates a été ensuite modifiée proportionnellement.

Vaccin antipneumococcique conjugué (PCV13)

Le vaccin conjugué Prevenar 13® autorisé actuellement en Suisse pour les enfants jusqu'à 5 ans contient, pour chaque dose, 2,2 µg des polysaccharides pneumococciques des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F, ainsi que 4,4 µg du sérotype 6B. Les polysaccharides sont liés à une protéine porteuse, la CRM₁₉₇, une forme non toxique de la toxine diphtérique. Le vaccin contient comme adjuvants du phosphate d'aluminium, de l'acide succinique et du polysorbate 80.

Le vaccin polysaccharidique, disponible depuis 30 ans, et le vaccin conjugué, mis au point en premier lieu pour les enfants en bas âge ces 15 dernières années et utilisé pour ce groupe cible depuis 10 ans, présentent, dans leur mécanisme d'action, des différences essentielles qui jouent un rôle important pour la vaccination des patients à risque de MIP. Le tableau 2 détaille ces différences, qui ont conduit à discuter du remplacement du PPV23 par le PCV13, notamment chez les personnes à risque, en raison soit de réponses immunitaires affaiblies, soit d'un risque de MIP accru durant plusieurs années ou à vie.

b) Immunogénicité

Comme le montre l'efficacité de l'administration intraveineuse d'immunoglobulines dans les agammaglobulinémies, les anticorps sériques confèrent une protection contre les MIP. Les anticorps à activité opsonophagocytaire (OPA) sont mieux corrélés à l'efficacité, en raison de leur information sur l'activité fonctionnelle, que les anticorps fixant l'antigène mis en évidence par ELISA. Les titres minimaux d'anticorps nécessaires à la protection ne sont pas connus avec exactitude. De plus, le niveau des titres d'OPA dépend de l'état de santé, du titre initial, du sérotype, etc. Chez les enfants, il dépend du tableau clinique et il est vraisemblablement plus bas en cas de MIP que de pneumonie communautaire (CAP) ou d'infection oto-rhino-laryngologique (ORL). Il a été démontré que les PCV induisent chez les personnes en bonne santé des titres d'anticorps qui, au début, ne diffèrent guère de

Tableau 2

Caractéristiques du vaccin antipneumococcique polysaccharidique (PPV) et du vaccin conjugué (PCV) [17]

Propriété	Vaccin	
	PPV23	PCV13
Réponse immunitaire	indépendante des cellules T	dépendante des cellules T
Efficacité chez les enfants <2 ans	non	oui
Immunogénicité chez les personnes appartenant à des groupes à risque spécifiques ¹	plus faible	plus élevée
Mémoire immunologique	non	oui
Possibilité de rappel	non	oui
Hyporéactivité	oui	non
Réduction de la colonisation	non	oui
Immunité de groupe	non	oui
Sérotypes de remplacement	non	oui
Couverture des sérotypes	11–15 % plus élevée ²	11–15 % plus faible ²
Fréquence des effets indésirables	égale/plus élevée	égale/plus faible
Coût	moindre	plus élevé

¹ Les personnes souffrant d'asplénie anatomique ou fonctionnelle, d'hyposplénie (anémie falciforme), d'hémoglobinopathie, d'infection au VIH, d'immunodéficience, de leucémie, de lymphome, de myélome, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale présentent souvent une faible réponse aux polysaccharides.

² Cas déclarés en 2008–2012

ceux induits par le PPV, mais qui persistent plus longtemps (1 à 5 ans) [18]. D'autres études comparant PCV et PPV (cf. ci-après) montrent que les personnes faisant partie des groupes à risque ont souvent une réponse faible aux polysaccharides, raison pour laquelle le PCV doit être privilégié chez ces personnes en raison de la meilleure immunogénicité du vaccin conjugué.

L'efficacité limitée du PPV23, mise en évidence ces dernières années, est due à divers facteurs (cf. tableau 2), notamment à ceux conditionnant la réponse immunitaire [19]. En ce qui concerne l'immunogénicité, une différence essentielle entre les deux vaccins est due au fait que le PPV induit la différenciation des lymphocytes B en cellules plasmatiques excréant des anticorps, mais réduit ainsi le nombre de lymphocytes B mémoire [20]. Ce phénomène a deux conséquences : tout d'abord, contrairement au PCV, les vaccins PPV ne provoquent pas d'activation des lymphocytes T ni de réaction du centre germinatif, mais une prolifération des lymphocytes B indépendante des lymphocytes T et une production d'anticorps sans induction de mémoire immunologique ; ensuite, les vaccinations et/ou les expositions ultérieures entraînent une diminution de la ré-

ponse (hyporéponse) avec une réponse immunitaire plus faible. En revanche, le PCV induit une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T et la formation de lymphocytes mémoire, qui peuvent être réactivés par une vaccination et/ou une exposition ultérieures. Il n'est donc pas possible d'assurer une protection à long terme d'une personne présentant un risque accru de MIP persistant par la vaccination PPV23 en raison de l'effet contre-productif des rappels avec le PPV.

Les données sur l'immunogénicité du PCV chez les groupes à risque diffèrent les uns des autres et leur interprétation est compliquée par les paramètres suivants : a) une vaccination antérieure par le PPV23 ; b) le moment où est évaluée la réponse immunitaire, car la réponse initiale et la réponse tardive (après un an) peuvent être très différentes ; c) les sérotypes choisis pour déterminer la réponse immunitaire, car ils ne possèdent pas tous la même immunogénicité ; d) l'utilisation de différent taux de concentration d'anticorps définissant la protection [17]. Dans l'ensemble, le PCV13 induit souvent, dans les groupes à risque, des titres d'anticorps plus élevés que le PPV23. Cette supériorité du PCV13 par rapport au PPV23 est particulièrement remarquable chez

les personnes dont le système immunitaire ne répond que faiblement (voire pas du tout) aux polysaccharides, à savoir les patients présentant une asplénie ou une hyposplénie anatomique ou fonctionnelle, une hémoglobinopathie, une infection à VIH, un déficit en anticorps, une leucémie, un lymphome, un myélome, un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale. Identifier ces patients est important pour savoir s'il faut les vacciner avec PCV13, car ce sont justement eux qui répondent le moins bien au PPV ainsi qu'aux expositions naturelles, et qui présentent donc un risque majeur (cf. tableau 6 ci-après).

Une grande partie des études qui comparent le PCV au PPV chez l'adulte ont été menées chez des personnes VIH-positives. L'analyse des résultats [21,22] des quatre études randomisées en double aveugle réalisées en Europe et aux États-Unis, incluant au total 699 adultes porteurs d'une infection à VIH (nombre de CD4 \geq 200/ μ l), met en évidence une réponse immunitaire au moins aussi bonne avec le PCV7 qu'avec le PPV23 pour tous les sérotypes analysés [23–26]. Dans l'étude de Feikin, les personnes VIH-positives vaccinées avec le PCV7 suivi du PCV7 ou le PCV7/PPV23 présentaient après la 2^e dose des titres d'OPA plus élevés, pour 4 sérotypes testés sur 5, que le groupe placebo et le groupe vacciné par le PPV23 [23]. Après une dose de PCV7, l'administration d'une deuxième dose de PCV7 n'entraînait par contre pas une augmentation des titres d'anticorps plus importante que l'administration d'une dose de PPV23. Lesprit et al. ont mis en évidence des titres d'anticorps significativement plus élevés après la vaccination par PCV13 suivi de PPV23 qu'après PPV23 seul, non seulement 4 semaines après PCV7 suivi de PPV23 mais aussi 20 semaines après, pour respectivement 6 et 5 sérotypes sur les 7 contenus dans le PCV7 [25]. Dans l'étude de Crum-Cianflone, 60 jours après une dose de PCV7, une réponse positive était significativement plus fréquente qu'après le PPV23, même si cet écart avait disparu au bout de 180 jours [24]. Seule la quatrième étude n'a trouvé aucune différence dans les titres d'anticorps (sauf pour le

sérotype 23F) entre les personnes vaccinées par PCV7 suivi de PPV23 et celles vaccinées par le PPV23 seul [26]. Dans le but de déterminer quand les personnes ayant déjà reçu le PPV23 pouvaient être vaccinées de manière efficace et avec une protection durable par le PCV, une étude menée en Ouganda a montré que l'administration du PPV cinq ans auparavant en moyenne (42 à 79 mois) n'avait pas influé sur la réponse immunitaire au PCV7 chez 100 adultes VIH-positifs [27]. La réponse immunitaire était toutefois directement corrélée au nombre de CD4.

Une étude comparative concernant des receveurs de greffe de cellules souches montre que l'immunogénicité est meilleure avec le PCV7 qu'avec le PPV23 [28]. Au vu des données sur l'immunogénicité du PCV7 [30–32], il est recommandé d'administrer aux receveurs de cellules souches 3 doses de PCV13 à partir de 3 mois après la greffe, complétées par une dose de PPV23 afin d'améliorer la couverture des sérotypes supplémentaires [33].

c) Efficacité

Vaccin antipneumococcique polysaccharidique

L'absence d'efficacité du PPV23 chez les enfants de moins de 2 ans et son efficacité limitée chez les personnes à risque ont alimenté une controverse qui s'est intensifiée avec le temps. Si les diverses méta-analyses réalisées ces 20 dernières années ont abouti à des résultats différents, elles concluaient dans l'ensemble à une efficacité limitée du PPV [34–38]. Chez les adultes, l'efficacité du PPV varie de 40 à 70% pour les MIP et de 0 à 45% pour les pneumonies de toutes origines. Une analyse récente de la Collaboration Cochrane a certes conclu à une efficacité de 74% du PPV contre les MIP (55 à 86%) chez les adultes, mais n'a pas observé d'efficacité concernant la létalité, quelle que soit la forme de la maladie, ni d'efficacité contre les pneumonies, quelle qu'en soit la cause, dans les pays à revenus élevés, ni dans la population générale (29% [–12 à 55%]), ni chez les adultes souffrant d'une maladie chronique (7% [–19 à 27%]) [39].

Par ailleurs, la protection limitée conférée par le PPV est transitoire [40] et ne peut pas être relancée par

un rappel [19,20]; enfin, cette protection est pratiquement inexistante chez les personnes porteuses d'une maladie sous-jacente comme l'ont montré de nouvelles études [38–41]. Les données récentes concernant l'efficacité et l'acceptation limitées des recommandations formulées dans divers pays sont en concordance avec l'observation que la mise en œuvre avec succès de la vaccination de tout les âgés par le PPV en Angleterre n'a pas mis en évidence d'effet sur l'incidence des MIP et que 50% au moins des cas constatés en Angleterre, aux États-Unis et en Suisse concernent des personnes à risque auxquelles la vaccination par le PPV est recommandée, mais qui contractent la maladie qu'elles soient vaccinées ou non [40,42].

Une seule étude clinique randomisée contrôlée, portant sur des personnes immunodéficientes, a analysé l'efficacité du PPV23 pour un groupe à risque spécifique [43]. Elle incluait 1392 adultes ougandais séropositifs (âge moyen : 31 ans, 44% ayant un taux de CD4 < 200/ μ l) : aucune efficacité du PPV n'a pu être démontrée pour les différents effets mesurés (MIP, MIP dues à des sérotypes contenus dans le vaccin, pneumonies (toutes causes confondues), décès). L'étude de suivi a montré que les personnes vaccinées présentaient en permanence un risque accru de pneumonie toutes causes confondues (hazard ratio [HR] 1,6 [1,0–2,4]), mais aussi, étonnamment, un taux de survie supérieur (HR 0,84 [0,7–1,0]) [44]. Enfin, une revue récente de 15 études observationnelles portant sur des personnes VIH positives ne fournit que de maigres éléments en faveur de la vaccination PPV23 d'adultes infectés par le VIH [41].

Vaccin antipneumococcique conjugué

Une vaste étude clinique contrôlée randomisée portant sur 38 000 enfants de moins de 2 ans a conclu que le PCV7 a une efficacité de 97,4% (82,7 à 99,9%) contre les MIP dues à des sérotypes contenus dans le vaccin et de 30,3% (10,7 à 45,7%) contre des pneumonies – toutes causes confondues – radiologiquement confirmées [8,45,46]. Pour les enfants en bas âge (< 5

ans), le vaccin heptavalent PCV7 a été remplacé en 2010 par le PCV13, un vaccin du même type, mais 13-valent, sur la base d'études ayant démontré l'équivalence de la réponse immunitaire (non-infériorité) et de la sécurité du PCV13 comparé au PCV7 [9].

L'introduction du vaccin conjugué PCV7, remplacé à partir de 2010 par le PCV13, a permis dans de nombreux pays (USA, UK, F, D, CH, etc.) d'observer une nette diminution des MIP dues aux sérotypes contenus dans le vaccin ainsi que des MIP en général chez les enfants en bas âge. Après l'introduction du PCV7 en 2000 les MIP provoquées par les sérotypes du vaccin ont chuté de 100% chez les enfants de moins de 5 ans aux États-Unis jusqu'en 2007 [11]. En outre, en raison de l'immunité de groupe, les MIP dues aux sérotypes contenus dans le PCV7 ont également diminué (de 87 à 94% selon le groupe d'âge) dans tous les autres groupes d'âge. Cette baisse s'est cependant accompagnée d'une augmentation de 29% des MIP attribuables à des sérotypes non compris dans le PCV7. Des résultats comparables ont été observés en Angleterre [12,13].

Jusqu'ici une seule étude clinique contrôlée randomisée sur l'efficacité du PCV7 dans les groupes à risque comprenant 439 adultes VIH positifs âgés de 15 à 75 ans, a été réalisée au Malawi. Alors que le PPV est inefficace [43], cette étude a montré que deux doses de PCV7, administrées à 4 semaines d'intervalle, entraînent, par rapport au groupe placebo, une réduction globale de 74% (30 à 90%) d'un deuxième épisode de MIP provoqué par des sérotypes contenus dans le PCV7 [47]. Les cas de MIP concernaient surtout des patients dont le taux de CD4 était inférieur à 200/mm³, soit la moitié de la population de l'étude. Pour ce sous-groupe (n = 220), l'efficacité était de 86% (41 à 97%): 85% pendant les douze premiers mois, puis 25% au-delà (temps d'observation médian: 1,2 an, fourchette: de 2 jours à 4,7 ans). A noter que ce résultat d'efficacité a été observé dans une population dont 13% seulement recevaient un traitement antirétroviral et où la mortalité totale (toutes causes confondues) dépassait 25%.

Aucune autre étude d'efficacité contrôlée n'a, jusqu'ici, analysé l'efficacité du PPV ou du PCV dans

d'autres groupes à risque. Étant donné que des études de grande ampleur seraient nécessaires, le nombre d'études de ce genre restera limité. Le choix du vaccin doit donc s'appuyer principalement sur l'évaluation de la réponse immunologique.

Les Pays-Bas réalisent actuellement une étude englobant plus de 80 000 personnes de 65 ans et plus, afin de comparer l'efficacité du PCV13 contre les pneumonies communautaires (CAP) à un placebo [48]. En raison de l'absence de groupe témoin spécifique, la comparaison directe avec le PPV23 ne sera pas possible. Si l'étude conclut à l'efficacité du PCV13 contre les CAP, il faudra envisager de le recommander pour toutes les personnes de 65 ans et plus, car ce groupe d'âge présente un risque accru de pneumonie à pneumocoques, indépendamment des pathologies sous-jacentes.

d) Effets indésirables des vaccins contre les pneumocoques chez l'enfant et l'adulte

Le type et la fréquence des effets indésirables après l'administration du vaccin PCV13 sont comparables

Tableau 3

Fréquence des réactions locales dans les 14 jours suivant la vaccination par le PCV13 ou le PPV23 chez des personnes de 60 à 64 ans sans vaccination antérieure par le PPV23 (n = 1546) [52].

Réaction locale	Étude 004			Étude 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	Valeur de p ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	Valeur de p ¹⁾
Rougeur						
Toutes	20,2	14,2	0,123	12,2	11,2	0,808
Légère	15,9	11,2	0,193	8,3	9,7	0,637
Modérée	8,6	4,9	0,169	6,4	3,9	0,353
Importante	1,7	0,0	0,095	1,2	0,8	0,892
Tuméfaction						
Toutes	19,3	13,1	0,103	10,0	10,4	0,931
Légère	15,6	10,1	0,120	8,2	6,1	0,495
Modérée	8,2	4,4	0,150	3,8	7,6	0,140
Importante	0,6	1,1	0,689	0,0	0,0	> 0,99
Douleur						
Toutes	80,1	73,4	0,052	69,2	58,3	0,014
Légère	78,6	68,6	0,005	66,1	52,9	0,004
Modérée	23,3	30,0	0,125	20,1	21,7	0,708
Importante	1,7	8,6	0,003	2,3	0,8	0,338
Limitation de la mobilité du bras						
Toutes	28,5	30,8	0,633	23,5	28,2	0,311
Légère	26,9	29,3	0,609	22,7	26,1	0,458
Modérée	2,2	3,8	0,536	1,2	3,1	0,297
Importante	1,7	4,3	0,147	1,1	2,3	0,414

¹⁾ Valeur de p pour l'intervalle de confiance bilatéral pour la différence PCV13-PPV23 (en %).

Tableau 4

Fréquence des réactions générales dans les 14 jours suivant la vaccination par le PCV13 ou le PPV23 chez des personnes de 60 à 64 ans sans vaccination antérieure par le PPV23 (n = 1546) [52].

Réaction générale	Étude 004			Étude 3010		
	PCV13 %	PPV23 %	p ¹⁾	PCV13 %	PPV23 %	p ¹⁾
Fièvre						
Toutes (≥38°C)	7,7	5,9	0,522	4,6	1,6	0,137
Faible (≥38°C, <38,5°C)	3,9	1,1	0,098	3,8	0,8	0,088
Modérée (≥38,5°C, <39°C)	0,6	0,0	0,527	0,8	0,0	0,457
Élevée (≥39°C, ≤40°C)	0,0	0,0	> 0,99	0,4	0,8	0,690
Mettant la vie en danger (>40°C)	4,4 ²⁾	4,9 ²⁾	0,905	0,4 ²⁾	0,0	0,780
Asthénie	63,2	61,5	0,905	50,5	49,1	0,781
Céphalées	54,0	54,4	0,717	49,7	46,1	0,460
Frissons	23,5	24,1	0,930	19,9	26,9	0,108
Éruption cutanée	16,5	13,0	0,919	8,6	13,4	0,153
Vomissements	3,9	5,4	0,344	3,1	3,1	> 0,99
Perte d'appétit	21,3	21,7	0,546	14,7	23,0	0,038
Apparition de douleurs musculaires généralisées	56,2	57,8	0,937	46,9	51,5	0,349
Aggravation de douleurs musculaires généralisées	32,6	37,3	0,715	22,0	32,5	0,020
Apparition de douleurs articulaires généralisées	24,4	30,1	0,297	15,5	23,8	0,040
Aggravation de douleurs articulaires généralisées	24,9	21,4	0,416	14,0	21,1	0,068
Prise d'antalgiques				31,3	32,7	0,779
Prise d'antipyrétiques				8,6	17,5	0,012

¹⁾ Valeur de p pour l'intervalle de confiance bilatéral pour la différence PCV13-PPV23 (en %).

²⁾ Dans les deux études, tous les états fébriles > 40°C étaient des erreurs confirmées dans les cahiers journaliers de suivis.

à ceux du PCV7 [49]. Le plus souvent, les réactions observées étaient localisées et bénignes : sensibilité au toucher (tenderness) 41,0 à 52,1% en fonction de la dose administrée, tuméfaction 23,0 à 32,6%, rougeur 26,3 à 43,6%. Parmi les réactions générales, les plus fréquentes étaient l'irritabilité (61,9 à 69,2%), une perte d'appétit (38,4 à 42,2%), des troubles du sommeil (30,1 à 59,0%) et de la fièvre (25,0 à 43,0%). Une fièvre > 40°C était rare (< 0,4%). Un urticaire a été observé chez 1,7 à 4,8% des personnes vaccinées et des convulsions chez 0,1%.

L'expérience clinique étendue sur de très nombreuses années montre que le PPV23 est un vaccin sûr [3,50]. Ses effets indésirables sont principalement des réactions inflammatoires locales (douleur, rougeur, chaleur, gonflement) parfois accompagnées de réactions générales (céphalées, asthénie, fièvre, etc.). Ces réactions inflammatoires peuvent être marquées ; elles sont plus fréquentes et/ou plus intenses quand le taux d'anticorps est déjà élevé au moment de l'administration du vaccin (phénomène d'Arthus), par ex., en raison d'une vaccination antérieure [51].

Dans les études – fournies à l'EMA pour l'autorisation de mise sur le marché – réalisées avec le PCV13 chez les personnes de 50 ans et plus, la sécurité a été contrôlée chez 5667 personnes vaccinées par le PCV13 et 1391 par le PPV23 [52]. Les réactions locales chez les personnes âgées de 60–64 ans n'ayant pas reçu de vaccin PPV23 auparavant sont représentées dans le tableau 3. Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux vaccins, à l'exception de douleurs, surtout légères, au point d'injection. Les réactions générales ne présentaient pas non plus de différence significative (tableau 4) : les plus fréquentes étant une asthénie, des douleurs musculaires généralisées, des céphalées et des douleurs articulaires. De même, les réactions graves ne différaient pas entre les deux vaccins ; les chercheurs ont estimé que deux réactions graves pouvaient éventuellement être dues à la vaccination : un syndrome de Guillain-Barré apparu chez une femme de 78 ans 123 jours après le PCV13 et un purpura thrombocytopénique idiopathique (ITP) survenu 133 jours après le PPV23/PCV13 chez un homme de 81 ans [52]. Si

l'on tient compte du long intervalle entre la vaccination et la maladie ainsi que de la fréquence de ces affections chez les personnes âgées, il est possible que la coïncidence entre les deux événements dans cet intervalle n'ait été que fortuite.

En résumé, on peut dire que tant la FDA que l'EMA concluent que le PCV13 peut être administré sans risque non seulement chez les enfants mais aussi chez les adultes, et qu'une pharmacovigilance plus intensive est nécessaire pour pouvoir identifier d'éventuels effets indésirables rares ou très rares en relation avec ce vaccin.

e) Autorisation du PCV13 chez l'enfant et l'adulte

Le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent (PCV7, Prevnar®) est autorisé en Suisse depuis 2000 chez les enfants de moins de cinq ans. En 2010, le vaccin antipneumococcique conjugué

²⁾ <http://www.fda.gov/BiologicsBlood-Vaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm> et http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf / <http://>

Tableau 5

État de l'autorisation de mise sur le marché du Prevenar 13[®] pour différents groupes d'âge, par l'Agence européenne des médicaments (EMA), la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et Swissmedic

Autorité octroyant les autorisations	Groupe d'âge			
	2 mois-5 ans	6-17 ans	18-49 ans	≥50 ans
FDA	oui	oui	en examen	oui
EMA	oui	oui	oui	oui
Swissmedic	oui			

13-valent (PCV13, Prevenar 13[®]) a été autorisé par Swissmedic chez les enfants de moins de 5 ans. L'administration du PCV13 aux enfants entre 6 et 17 ans est autorisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine.

En 2012, la FDA et l'EMA², au vu des données relatives à l'immunogénicité et à la sécurité de ces vaccins, ont également autorisé l'utilisation du PCV13 chez les personnes dès l'âge de 50 ans; en 2013, l'EMA a élargi l'autorisation aux adultes âgés de 18 à 49 ans.

En Suisse, l'autorisation de mise sur le marché par Swissmedic pour les personnes âgées de plus de 5 ans est en suspens. Des données complémentaires en particulier d'efficacité seraient nécessaires pour cela. L'information professionnelle prévoit cependant que « Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des infections invasives dans les différentes classes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. »

f) Comparaison du PCV13 et du PPV23 pour la prévention des maladies invasives à pneumocoques dans les groupes à risque (adultes et enfants)

La fréquence et la gravité des MIP chez les enfants de moins de 5 ans et chez les personnes à risque (cf. tableau 6) justifient le choix de la meilleure prévention possible. Cette prévention pourrait consister en une vaccination par le PCV13, le PPV23 ou une combinaison des deux.

Les avantages du PCV13 par rapport au PPV23 chez les personnes présentant un risque accru de MIP

sont:

- une efficacité incontestablement élevée chez les jeunes enfants et des groupes à risques particuliers (VIH+);
- une immunogénicité égale ou supérieure (induction de titres d'anticorps souvent plus élevés, en particulier chez les patients à risque présentant une réponse immunitaire diminuée aux polysaccharides);
- l'induction d'une réponse immunitaire et d'une mémoire immunologique pour une exposition ultérieure ou, en cas de nécessité d'une dose de rappel, contrairement à l'hyporéponse entraînée par le PPV23; ceci est particulièrement intéressant pour toutes les personnes à risque souffrant d'une maladie persistante ou évolutive;
- la réduction de la colonisation par les sérotypes du PCV13;
- la fréquence égale ou inférieure des effets indésirables du PCV13 (quantité plus faible de polysaccharides) par rapport au PPV23.

L'utilisation du PCV13 pour les groupes à risque de plus de 5 ans est limitée par les facteurs suivants:

- le PCV13 n'est pas encore autorisé par Swissmedic au-delà de l'âge de 5 ans et ne peut donc pas être remboursé par l'assurance obligatoire des soins pour ces personnes (ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS, art. 12a; Ordonnance sur l'assurance-maladie, OAMal art. 65);
- le coût du PCV13 (actuellement 91 francs la dose) est plus élevé que celui du PPV23 (Fr. 38.45).

Malgré ces limitations, la CFV et l'OFSP considèrent que le PCV13, déjà recommandé chez les enfants

de moins de 5 ans qui présentent un risque élevé [16] et les receveurs de cellules souches (enfants et adultes [10]), constitue à l'heure actuelle le meilleur choix pour la prévention des MIP chez toutes les personnes à risque accru, quel que soit leur âge (à partir de 2 mois).

Compte tenu de l'efficacité très limitée et tout au plus temporaire du PPV23, en particulier chez les personnes à risque (cf. ci-dessus), du danger d'hyporéponse et de la distribution actuelle des sérotypes observée dans les MIP en Suisse, la CFV et l'OFSP estiment que le bénéfice d'un schéma de vaccination combiné (1 dose de PCV13 suivie d'1 dose de PPV23) est très faible par rapport à l'utilisation du PCV13 seul chez les personnes à risque. Ils ne recommandent donc pas actuellement ce schéma combiné PCV13-PPV23. La surveillance continue des sérotypes des MIP en Suisse permettra de réévaluer ultérieurement le cas échéant les bénéfices d'un schéma de vaccination combiné.

g) Recommandations relatives à la vaccination des personnes à risque dans d'autres pays

En Angleterre, la vaccination très efficace des enfants en bas âge par le PCV13 (couverture vaccinale de 94%, 2010-2011) a entraîné une immunité de groupe suffisante et, ainsi, une diminution des MIP dues aux sérotypes du PCV13 chez les adultes [13]. Les autorités de santé publique ont donc décidé, malgré l'efficacité limitée du PPV, de ne pas introduire pour l'instant le PCV13 chez les adultes.

L'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) américain recommande depuis 2010 le PCV13 non seulement chez les enfants de moins de 5 ans mais aussi dans les groupes à risques de 6 à 18 ans [53]. Depuis l'automne 2012, l'ACIP recommande également le PCV13, suivi du PPV23, chez les personnes de plus de 18 ans pour a) les patients immunosupprimés présentant une déficience immunitaire congénitale ou acquise, une infection à VIH, une insuffisance rénale chronique, un syndrome néphrotique, une leucémie, un lymphome, une maladie de Hodgkin, un myélome multiple, un carcinome généralisé, une immunosuppression iatrogène (notamment

Tableau 6

Patients présentant un risque élevé d'infections invasives à pneumocoques, moment idéal pour la vaccination et nombre de doses nécessaires.

	Risque	Nombre de doses ¹⁾ et moment de la vaccination
Maladies chroniques		
Cœur	Insuffisance cardiaque	1 x si stades 3 et 4 (classification NYHA [61]) ou aggravation
Poumons	Pneumopathie chronique obstructive	1 x si stades 3 et 4 (classification GOLD [62]) ou aggravation
	Asthme sévère : si traitement prolongé ou fréquent par des corticoïdes oraux	1 x dès le diagnostic
	Bronchiectasies sur carence en anticorps	1 x dès le diagnostic
Foie	Cirrhose hépatique	1 x dès le diagnostic
Rate	Asplénie anatomique ou fonctionnelle	1 x dès le diagnostic
Rein	Insuffisance rénale	1 x si clearance < 30 ml/ min (stades 4–5 [63]) ou aggravation
	Syndrome néphrotique	1 x dès le diagnostic
Sang	Anémie falciforme	1 x dès le diagnostic
Métabolisme	Diabète mal équilibré avec insuffisance rénale ou cardiaque	1 x dès le diagnostic
Néoplasies, transplantation		
Néoplasies	Lymphome, leucémie, myélome	1 x durant traitement d'entretien
Transplantation	Candidats à une transplantation d'organe solide	1 x à la mise en liste (rattrapage : 6 mois après transplantation)
	Receveurs d'une transplantation d'organe solide	1 x 12 mois après transplantation ²⁾
	Receveurs de cellules souches hématopoïétiques	3 x (+ rappel) dès 3 mois après transplantation ³⁾
Troubles immunitaires		
Auto-immunité	Maladie auto-immune exigeant vraisemblablement une immunosuppression	1 x avant le début du traitement immuno-suppresseur
Immunosuppression	Immunosuppression médicamenteuse (y c. corticothérapie de longue durée par voie générale et radiothérapie)	1 x dès diagnostic/lors traitement immuno-suppresseur minimum
VIH	Infection à VIH avec CD4 ≥ 15% (adultes : ≥ 200/μl)	1 x dès diagnostic
	Infection à VIH avec CD4 < 15% (adultes : < 200/μl)	1 x dès diagnostic et 1 x après reconstitution immunologique ⁴⁾
Déficits immunitaires	Immunodéficiences congénitales, immunodéficiences communes variables, déficit de réponse aux polysaccharidiques	1 x dès le diagnostic
	Déficit en lectine liant le mannose	1 x dès le diagnostic
Varia		
Prématurité	Naissance avant la 33 ^e semaine de grossesse ou poids de naissance < 1500 g	4 x à 2, 3, 4 et 12 mois
ORL	Implant cochléaire, in situ ou planifié	1 x sitôt que possible dès l'indication posée
Crâne	Fracture ou malformation de la base du crâne, fistule de liquide céphalo-rachidien	1 x sitôt que possible dès le diagnostic

¹⁾ Nombre de doses à partir de l'âge de 2 ans. Chez les enfants < 2 ans : 2–4 doses selon l'âge.

²⁾ Les receveurs non vaccinés avant la transplantation reçoivent 2 doses de PCV13 : 6 et 12 mois après la transplantation.

³⁾ Schéma : 3, 4, 5 mois post greffe. Pour le rappel : utiliser le PCV13 et non plus le PPV23 comme recommandé précédemment [10].

⁴⁾ Définition de reconstitution immunologique : < 1 an : CD4 ≥ 700/μl, 1 à 5 ans : ≥ 500/μl, ≥ 6 ans et adultes : ≥ 200/μl [64].

une corticothérapie de longue durée par voie générale ou une radiothérapie) ou une greffe d'organe; b) les patients atteints d'une anémie falciforme, d'une autre hémoglobinopathie ou d'une asplénie congénitale ou acquise; c) les patients immunocompétents avec fistule de liquide céphalo-rachidien ou implant cochléaire [54].

En Allemagne, la commission responsable des recommandations de vaccinations (*Ständige Impfkommission*, STIKO) considère qu'il serait probablement utile de vacciner les personnes chez qui une vaccination répétée contre les pneumocoques est indiquée, en raison d'une immunodéficience ou d'une maladie rénale chronique, aussi bien avec le vaccin conjugué 13-valent qu'avec le vaccin polysaccharidique 23-valent [55].

h) Rapport coûts-bénéfice

Des études économiques provenant des États-Unis et d'Angleterre ont montré un rapport coûts-bénéfices favorable du PCV13 en comparaison avec le PPV23 pour les groupes à risque [56–58]. Les résultats dépendent en grande partie de l'efficacité du PCV13 chez les groupes à risque, en particulier contre la pneumonie sans bactériémie, et de la durée de protection conférée par ce vaccin.

DÉFINITION DES GROUPES À RISQUE

Les données épidémiologiques en Grande-Bretagne et Finlande montrent que l'incidence des MIP est la plus élevée chez les jeunes enfants et les personnes présentant des maladies sous-jacentes comme facteurs de risque, surtout si ces maladies ont des répercussions sur le système immunitaire [59,60]. Il s'agit par exemple des personnes dont le système immunitaire est affaibli, que cette déficience soit d'origine congénitale, due à l'immaturité chez les prématurés (naissance avant la 33^e semaine de grossesse ou poids de naissance < 1500 g), acquise ou induite par le traitement de la maladie sous-jacente (asplénie anatomique ou fonctionnelle, infection à VIH, patients traités pour une pathologie maligne ou auto-im-

mune), ou encore des personnes souffrant d'une maladie chronique des voies respiratoires ou du foie. Les patients atteints d'une maladie cardiaque ou d'un diabète présentent un risque moins marqué, mais toujours accru. L'étude anglaise a montré que, chez les personnes faisant partie de l'un de ces groupes à risque, l'incidence annuelle des MIP (pour 100 000 habitants) était de 46 chez les 2–15 ans, de 39 chez les 16–64 ans et de 48 chez les 65 ans et plus [59], alors que chez les personnes n'appartenant pas à ces groupes à risque, elle était de 5 pour 100 000 chez les moins de 65 ans, soit 10 fois plus faible, et 18/100 000 chez les 65 ans et plus, soit 3 fois plus faible. Afin que les recommandations garantissent la protection la plus ciblée possible des personnes présentant le risque le plus élevé de contracter une infection à pneumocoques, la CFV a souhaité définir plus précisément ces groupes, en fonction de leur risque, en se fondant sur les données disponibles et en accord avec les cliniciens et les spécialistes concernés. Ainsi, le risque de MIP n'est pas augmenté chez toutes les personnes souffrant de problèmes cardiaques, mais seulement chez ceux qui présentent une insuffisance cardiaque sévère (stade 3 ou 4); de même, parmi les patients cancéreux, le risque est plus élevé chez ceux qui ont une maladie hématologique (lymphome, leucémie ou myélome). En se basant sur les données cliniques disponibles, le tableau 6 définit plus précisément ces groupes à risque, et indique le moment idéal de la vaccination antipneumococcique. De manière générale, pour obtenir la réponse vaccinale la meilleure possible et protéger au bon moment, il est recommandé de vacciner avant toute aggravation prévisible de la maladie sous-jacente.

RECOMMANDATIONS DE VACCINATION

– Toute personne présentant un risque spécifique (cf. tableau 6): une dose unique de PCV13 (> 1 dose pour les enfants de < 2 ans et les receveurs d'une transplantation). Vacciner le plus tôt possible après l'établissement du dia-

gnostic ou au moment indiqué dans le tableau 6.

- Schéma de vaccination pour les enfants de moins de 2 ans présentant un risque spécifique (suivant l'âge au moment de l'établissement du diagnostic):
 - de 2 à 6 mois: 3 doses à un intervalle de 4 à 8 semaines, 4^e dose à 12 mois,
 - de 7 à 11 mois: 2 doses à un intervalle de 4 semaines, 3^e dose à 12 mois (au moins 8 semaines après la dernière dose de PCV13),
 - de 12 à 23 mois: 2 doses à un intervalle d'au moins 8 semaines.
- Les rappels et les vaccinations supplémentaires par le PPV23 ne sont plus recommandés.
- Chez les personnes déjà vaccinées par le PPV23, ne vacciner avec le PCV13 qu'après un intervalle d'un an.
- Les données étant encore insuffisantes, un rappel par le PCV13 n'est pas recommandé pour l'instant. En cas d'apparition d'une infection à pneumocoques chez des personnes vaccinées auparavant par le PCV13, demander un dosage des anticorps antipneumococciques spécifiques des sérotypes afin de déterminer l'existence d'une séroprotection et, le cas échéant, la nécessité de rappels.
- Receveurs de cellules souches hématopoïétiques: 3 doses à un intervalle d'un mois, conformément aux recommandations de mai 2012 [10]. Utiliser également le PCV13 pour la 4^e dose (et non plus le PPV23).
- Transplantation d'organes solides: pour les candidats, une dose au plus tard au moment de leur mise sur la liste (cf. tableau 6) et une dose 12 mois après la transplantation. Administrer 2 doses de PCV13 aux receveurs non vaccinés avant la transplantation 6 et 12 mois après celle-ci.

Contre-indications et mesures de précaution

- La vaccination est contre-indiquée chez les patients ayant eu une forte réaction allergique à une vaccination antérieure ou à un composant du vaccin.
- Il est recommandé d'attendre la guérison complète pour vacciner

en cas de maladie aiguë et/ou de fièvre élevée.

- En cas d'administration simultanée, le vaccin antigrippal diminue les titres d'anticorps dus au PCV13 [65]. Bien que la signification clinique n'en soit pas connue, par mesure de précaution, il est recommandé de respecter si possible un intervalle de 4 semaines entre les deux vaccinations.

VACCINATION DES PERSONNES DE 65 ANS ET PLUS SANS FACTEURS DE RISQUE SPÉCIFIQUES

La prévalence des facteurs de risque prédisposant à une infection invasive à pneumocoques augmente à partir de 50 ans et surtout à partir de 65 ans. De ce fait, la vaccination antipneumococcique était recommandée en fonction de l'âge chez toutes les personnes à partir de 65 ans (Suisse, France, Allemagne, Angleterre, etc.) ou de 50 ans (États-Unis), indépendamment de la présence d'autres facteurs de risque. La vaccination recommandée de toutes les personnes à partir de 65 ans par le PPV23 n'a pas entraîné de diminution des MIP dans ce groupe de population, ni en Suisse ni dans d'autres pays (UK). Différents éléments incitent à privilégier une démarche davantage ciblée sur les risques :

- à partir de 65 ans, le risque de MIP est 3 fois plus élevé chez les personnes à risque (tableau 6) que le risque lié uniquement à l'âge ;
- l'efficacité du PPV est limitée chez les personnes âgées : ils ne les protègent pas de la pneumonie, l'efficacité du PCV13 contre cette maladie fait encore l'objet de recherches ;
- l'efficacité du PPV est de courte durée (≈ 2–3 ans) ; il est donc souhaitable de fixer le moment de la vaccination sur la base de l'anamnèse et de la clinique, et non pas de l'âge ;
- la vaccination par le PPV23 ne confère pas de protection durable ; sans mémoire immunologique, un rappel n'est pas efficace et le risque d'hyporéponse pourrait empêcher une vaccination ultérieure lors de l'apparition de facteurs de risque ;
- un taux de couverture élevé par le PCV13 chez les enfants en bas

âge peut réduire la circulation des sérotypes du PCV13 et, ainsi, entraîner une immunité de groupe importante chez les personnes de 65 ans et plus.

La vaccination généralisée des personnes de 65 ans et plus par le PPV23 n'apporte que peu de bénéfices aux personnes ne présentant pas de facteurs de risque pour une MIP. Elle diminue en outre la qualité de la réponse immunitaire qui, plus tard, en cas d'apparition de facteurs de risque spécifiques, pourrait être induite par le PCV13. Au vu de ces observations, la CFV et l'OFSP recommandent de suspendre la vaccination de base par le PPV23 chez les personnes de 65 ans et plus et de la remplacer par la vaccination par le PCV13 de toutes les personnes à risque élevé. L'utilité éventuelle d'une vaccination antipneumococcique généralisée des personnes de 65 ans et plus devra être réévaluée, lorsque l'efficacité du PCV13 contre les pneumonies à pneumocoques sera connue.

Prise en charge des coûts

La vaccination est remboursée par l'assurance obligatoire des soins pour les enfants de < 5 ans. Par contre comme le vaccin PCV13 n'est autorisé en Suisse que pour les enfants jusqu'à 5 ans, les coûts ne peuvent pas être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins pour les personnes de plus de 5 ans (ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, OPAS, art. 12a ; Ordonnance sur l'assurance-maladie, OAMal art. 65). ■

Commission fédérale pour les vaccinations CFV (R. Anderau ; G. Bachmann ; Ch. Berger ; M. Bouvier Gallacchi ; P. Bovier ; A. Diana ; P. Diebold ; Ch. Hatz ; U. Heining ; P. Landry ; D. Schorr ; C.-A. Siegrist ; F. Spertini ; S. Stronski Huwiler).
Office fédéral de la santé publique OFSP

Les sociétés suivantes ont été consultées et soutiennent ces recommandations : Sociétés suisse d'Allergologie et d'Immunologie, Infectiologie, Médecine générale, Médecine Interne Générale, Néphrologie, Pédiatrie, Pneumologie et Rhumatologie

Informations complémentaires

Office fédéral de la santé publique OFSP
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
Téléphone 031 323 87 06

Bibliographie

1. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010: Chapter 200. ISBN 978-0-4430-6839-3.
2. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Recommandations pour la vaccination antipneumococcique avec le vaccin polysidique 23-valent. Bull OFSP 2000;No.42:824–5.
3. Mühlemann K, Francioli P. Die Prävention von Pneumokokkeninfektionen durch die Impfung. Schweiz Ärztezeitung 2000;81:554–60.
4. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Maladies à pneumocoques 2010–2011. Bull OFSP 2013;No.9:109–17.
5. Office fédéral de la santé publique et Commission suisse pour les vaccinations. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Bull OFSP 2001;No. 29:516–22.
6. Office fédérale de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Bull OFSP 2005;No.45:812–14.
7. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Vaccinations complémentaires contre les pneumocoques et les méningocoques du groupe C: prise en charge par l'assurance maladie obligatoire des soins. Bull OFSP 2006;No.40:792–4.
8. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Directives et recommandations (précédemment Supplément XVII). Berne: Office fédéral de la santé publique, 2007.
9. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations de vaccination contre les pneumocoques pour les enfants de moins de cinq ans Remplacement du vaccin conjugué 7-valent par le vaccin conjugué 13-valent. Bull OFSP 2010;No.51:1202–05.
10. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la vaccination des patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques. Bull OFSP 2012;No.21:363–70.
11. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. JID 2010;201:32–41.
12. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2011;11:760–8.
13. Trück J, Lazarus R, Jonsdottir I, Klugman KP, Pollard AJ. Pneumococcal

- polysaccharide vaccine efficacy and routine use of conjugate vaccines in infants: there is no need for a vaccine programme in older adults at present. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1577-9
14. Office fédéral de la santé publique (OPSP). Maladies à pneumocoques 2012. Bull OFSP 2014;No.4:41-8.
 15. Grabenstein JD. Effectiveness and serotype coverage: key criteria for pneumococcal vaccines for adults. *CID* 2012;55:255-8.
 16. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination suisse 2013. Directives et recommandations. Berne: Office fédéral de la santé publique, 2013.
 17. Frenck RW, Yeh S. The development of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:63-77.
 18. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu L-M et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *CID* 2011;52:736-42.
 19. 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;205:1408-16.
 20. Borrow R, Heath PT, Siegrist CA. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:292-303.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2012;61:816-9.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP GRADE tables, 2012. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. Available at www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/pneumo-immuno-adults.html. Accessed April 15, 2013.
 23. Feikin DR, Elie CM, Goetz MB et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine* 2002;20: 545-53.
 24. Crum-Cianflone NF, Huppler Hullsiek K, Roediger M, et al. A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *JID* 2010; 202:1114-25.
 25. Lesprit P, Pédrone G, Molina J, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* 2007;21:2425-34.
 26. Peñaranda M, Payeras A, Cambra A, Mila J, Riera M and the Majorcan Pneumococcal Study Group. Conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines do not improve initial response of the polysaccharide vaccine in HIV-infected adults. *AIDS* 2010;24: 1226-8.
 27. Miiro G, Kayhty H, Watera C, et al. Conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected Ugandans and the effect of past receipt of polysaccharide vaccine. *JID* 2005;192:1801-5.
 28. Kumar D, Chen MH, Welsh B et al. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *CID* 2007;45:1576-82.
 29. Orthopoulos GV, Theodoridou MC, Ladis VA, Tsousis DK and Spoulou VI. The effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on immunological priming induced by 7-valent conjugate vaccine in asplenic subjects with β -thalassemia. *Vaccine* 2009;27:350-4.
 30. Antin JH, Guinan EC, Avigan D et al. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 ;11 :213-22.
 31. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J et al. Response to pneumococcal (PN-CRM7) and Haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1022-30.
 32. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48:1392-401.
 33. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V et al. Immune response to the 23valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* 2010;28:2730-4.
 34. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.
 35. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can Fam Physician* 1999; 45: 2381-93.
 36. Conaty S, Watson L, Dinnes J, et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22:3214-24.
 37. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000422.
 38. Huss A, Scott P, Stuck AE, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
 39. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
 40. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MPE, Miller E. Impact and effectiveness of 23valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6802-8.
 41. Pedersen RH, Lohse N, Ostergaard L, et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV-infected adults: a systematic review. *HIV Med* 2011;12:323-33.
 42. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *CID* 2013;56:e59-67.
 43. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000;355:2106-11.
 44. Watera C, Nakiyingi J, Miiro G. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS* 2004;18:1210-13.
 45. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
 46. Hansen J, Black S, Shinefield H et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:779-81.
 47. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010;362:812-22.
 48. Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM et al. Rationale and design of CAPITA: a RTC of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *The Netherlands Journal of Medicine* 2008;66:378-83.
 49. European Medicines Agency. 20.12.2012 Prevenar 13: EPAR - Product information. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
 50. Jackson LA. Pneumococcal po-

- lysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds. *Vaccines*. Sixth Edition. Elsevier Inc. 2013. Chapter 26. ISBN-13: 9781455700905.
51. Jackson LA, Benson P, Sneller VP et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281:243–8.
 52. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Variation assessment report: Prevenar 13. Procedure No.: EMEA/H/C/001104/II/0028. European Medicines Agency, 2011. (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf)
 53. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6–18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62:521–4.
 54. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013. *MMWR* 2013;62(Suppl 1):1–19.
 55. Ständige Impfkommision (STIKO). Stellungnahme zur Impfung Erwachsener gegen Pneumokokken. *Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch Instituts*. 2012;Nr. 7:55–6.
 56. Cho BH, Stoecker B, Link-Gellesa R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine* 2023;31:6011–21.
 57. Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Fleming D, Trotter CL, Miller E, Edmunds WJ. Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis. *BMJ* 2012;345:e6879 doi: 10.1136/bmj.e6879 (Published 26 October 2012).
 58. Smith KJ, Nowalk MP, Richard MR, Zimmerman K. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in immunocompromised adults. *Vaccine* 2013;31:3950–6.
 59. Van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infection* 2012;65:17–24.
 60. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P1, Ollgren J, Nuorti JP. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: Implications for prevention strategies. *BMC Inf Dis* 2008;8:96 doi:10.1186/1471-2334-8-96.
 61. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94:488–509/ www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp
 62. Russi EW, Karrer W, Brutsche M et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: The Swiss guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Respiration* 2013;85:160–74.
 63. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266 www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
 64. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A (Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Vaccines Group). Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine* 2012;13:333–6.
 65. Frenck RW, Gurtman A, Rubino J et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clinical and Vaccine Immunology* 2012;19: 1296–1303.