Présidente : Dr Thérèse STAUB
Service National des Maladies Infectieuses

Vice-président : Dr Armand BIVER
Société Luxembourgeoise de Pédiatrie

Secrétaire : Dr Françoise BERTHET
Direction de la Santé,
Division de la médecine curative

Monsieur le Docteur Jean-Claude Schmit
Directeur de la Santé

N' EST PLUS D' APPLI CATI ON

Membres :

Dr Vic ARENDT
Service National des Maladies
Infectieuses

Dr Jean FABER
Société Luxembourgeoise de
Pneumologie

Dr Carine FEDERSPIEL
Société Médicale Luxembourgeoise
de Géroto-Gériatrie

Dr André FOLSCHETTE
Association des Médecins-Dentistes

Jacqueline GENOUX-HAMES
Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et des
Médicaments

Dr Robert HEMMER
Service National des Maladies
Infectieuses

Dr Monique PERRIN
Laboratoire National de Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT
Direction de la Santé, Directeur

Dr Jean-Paul SCHWARTZ
Cercle des Médecins Généralistes

Dr Simone STEIL
Direction de la Santé
Division de la Médecine Préventive et
Sociale

Dr Pierre WEICHERDING
Direction de la Santé,
Division de l'Inspection Sanitaire

Experts permanents :

**Dr Isabel DE LA FUENTE
GARCIA**
Société Luxembourgeoise de Pédiatrie

Stéphane GIDENNE
Fédération Luxembourgeoise des
Laboratoires d'Analyses Médicales

Dr Nguyen Trung NGUYEN
Laboratoire National de Santé

**Avis du CSMI pour la vaccination universelle contre le pneumocoque :
vaccin 10 ou 13-valent ?**

Au Luxembourg la vaccination universelle des nourrissons par un vaccin conjugué contre *Streptococcus pneumoniae* a été introduite dans le calendrier vaccinal en 2004 avec un vaccin 7-valent (PCV-7, Prevenar 7^R). Depuis Février 2010 le vaccin antipneumococcique 13-valent (PCV-13, Prevenar 13^R) a remplacé le PCV-7.

En 2011 le schéma vaccinal a été allégé, avec 2 doses de PCV-13 à 2 et 4 mois et un rappel à 12 mois, schéma 2+1 à la place d'un schéma 3+1. Le schéma 3+1 a été maintenu pour les nourrissons à risque élevé d'infection invasive à *S. pneumoniae*.

Un autre vaccin conjugué anti-pneumococcique, 10-valent, est également disponible sur le marché (Synflorix^R). Ce vaccin a été approuvé par les agences d'enregistrement sur la base d'études d'immunogénicité démontrant une non infériorité des anticorps mesurés par Elisa et de leur activité opso-phagocytaire par rapport au PCV-7. Certains pays ont choisi le PCV-10, ce sont le Canada (partie francophone¹), les Pays Bas, la Finlande et la Nouvelle Zélande (ces pays sont passés du PCV-7 au PCV-10).

En 2010 le CSH avait émis un avis en faveur du PCV-13 en se basant sur les données de la littérature.

Le contrat de commande de vaccin anti-pneumococcique conjugué à usage pédiatrique doit être renouvelé et un nouvel avis est demandé au CSMI au sujet des 2 vaccins sur le marché.

¹ Au Québec, les deux vaccins sont enregistrés ; après une période de transition avec le PCV-10, c'est le PCV-13 qui est maintenant utilisé.

Les vaccins sur le marché sont :

- Synflorix^R, contenant les sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
- Prévenar 13^R, contenant les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F

Epidémiologie des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* au Luxembourg

Le Laboratoire National de Santé a fourni les sérotypes de *S. pneumoniae* retrouvés dans les infections invasives entre 2010 et 2016. Le sérotype le plus fréquent est le 12F (18 cas) puis le 3 (16 cas), le 22F (14 cas), le 19A (12 cas), le 1 (10 cas), les 7F, 15A et 24F (8 cas chacun), le 4 (7 cas), les 6A, 8, 9N et 11A (6 cas chacun). Ces données sont des données pour l'ensemble de la population, il n'existe pas de données spécifiques pour l'enfant. Ces sérotypes les plus fréquents indiquent les sérotypes circulant dans la population.

Comparaison sur la réponse immunitaire des vaccins PCV-13 et PCV-10

- Pour le PCV-13 deux études randomisées contrôlées ont comparé l'immunogénicité d'un schéma 2+1 PCV-13 versus PCV-7. Un titre suffisant en OPA (opsonophagocytic activity) est obtenu dans 93 à 100 % des cas pour les 13 sérotypes. (1,2)
- Pour le PCV-10 avec un schéma 2+1 un titre suffisant en OPA est obtenu pour 9 sérotypes entre 95 et 100 %, un titre moindre pour le sérotype 6B à 88,5%. Une immunité croisée existerait entre les sérotypes 19A et 19F et 6A et 6B d'après les études d'immunogénicité. (3,4)

Efficacité sur les infections invasives à pneumocoque (IIP)

- Pour le PCV-13 une efficacité à 86% a été obtenue pour les 13 sérotypes du vaccin, une efficacité contre toutes les infections invasives à Pneumocoque était de 60% aux USA. (5)
- Pour le PCV-10, une étude finlandaise a objectivé une efficacité vaccinale de 100% avec le schéma 3+1 pour les IIP, 92% pour le schéma 2+1.(6) Une étude en Amérique centrale et du Sud a confirmé une efficacité de 100% pour les 10 sérotypes contenus dans le vaccin et de 65 % pour tous les sérotypes. (7) L'efficacité sur le sérotype 19A doit être interprétée avec prudence en raison du faible nombre de cas.
- Après l'introduction dans le calendrier vaccinal du PCV-7 certains pays avaient noté une augmentation très marquée de l'incidence d'IIP dues au sérotype 19A, ceci fut le cas en France et en Belgique.

Efficacité sur les pneumopathies communautaires à pneumocoque (CAP)

- Après l'introduction du PCV-13 une diminution de 31,8 % des CAP dues au pneumocoque a été constatée en France chez les enfants de moins de deux ans (8), elle était de 27 % aux USA (9).
- Pour le PCV-10 l'efficacité vaccinale est de 22 à 27 % (7,10).

Efficacité sur les otites moyennes aiguës (OMA)

- L'introduction du PCV-13 après le PCV-7 en Israël a entraîné la quasi disparition des otites dues aux sérotypes vaccinaux (11).
- Pour le PCV-10 dans l'étude COMPAS l'efficacité est de 16 % sur les otites cliniquement confirmées ce qui est non significatif mais il existe une efficacité de 67,1 % pour les sérotypes vaccinaux (7).

Après l'introduction des vaccins conjugués contre le pneumocoque dans le calendrier vaccinal du nourrisson on a assisté à une diminution des IIP puis à l'émergence de certains sérotypes comme le 19A. Ces sérotypes prennent la place des sérotypes contenus dans le vaccin. L'introduction de ces vaccins a peut-être un impact sur les infections à pneumocoque chez les personnes de plus de 65 ans mais les résultats des études sont contradictoires et ne permettent pas de conclure pour l'instant. Il est donc indispensable de suivre l'épidémiologie des infections à pneumocoque chez l'enfant mais également dans la communauté en général afin d'étudier l'impact de la vaccination.

Après revue de la littérature récente et dans l'état actuel des connaissances, le CSMI considère que les deux vaccins conjugués contre le pneumocoque (PCV-10 et PCV-13) peuvent être considérés pour la vaccination universelle du nourrisson, avec un léger avantage pour le PCV-13 en raison de son activité sur des sérotypes supplémentaires circulant au Luxembourg, en particulier le sérotype 19A, très agressif.

Cet avis a été rédigé par le Dr Thérèse Staub. Il a été soumis et validé par les membres du CSMI par voie électronique en date du 19 septembre 2016 et complète les recommandations pour la vaccination universelle des nourrissons et des enfants contre les infections invasives à Streptococcus pneumoniae publiées en 2011.

Références

1. Esposito S., Tansey S., Thompson A., Razmpour A., Liang J., Jones TR., et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010 ;17(6) :1017-26
2. Snape MD., Klinger CL., Daniels ED., John TM., Layton H., Rollinson L. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4 and 12 months of age : a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010 ;29(12) :e80-90
3. Silfverdal SA., Høgh B., Bergsaker MR., Skerlikova H., Lommel P., Borys D. et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal non typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ;28(10) :e276-82
4. Poolman J., Frasch C., Nurkka A., Kayhty H., Biemans R., Schuerman L. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2011 ; 18(2) :327-36
5. Moore MR., Link-Gelles R., Schaffner W., Lynfield R., Holtzman C., Harrison LH. et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA : a matched case-control study. *Lancet Respir Med* 2016 May4(5) : 399-406
6. Palmu AA., Jokinen J., Borys D., Nieminen H., Ruokokoski E., Siira L. et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiDCV10) against invasive pneumococcal disease : a cluster randomised trial, *Lancet* 2013 ; 381(9862) : 214-22
7. Tregnaighi MW., Saez-Ilorens X., Lopez P., Abate H., Smith E., Posleman A. et al. Efficacy of pneumococcal non typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014 ; 11(6) : e1001657
8. Angoulvant F., Levy C., Grimprel E., Varon E., Lorrot M., Biscardi S. et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014 ; 58(7) : 918-24
9. Griffin MR., Mitchel E., Moore MR., Whitney CG., Grijalva CG. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged < 2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal WklyRep* 2014 ; 63(44) :995-8
10. Kilpi T., Palmu AA., Puumalainen T., Nieminen H. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants (FINIP TRIAL) Abstract 134. *Eur. Soc. Paediatr. Infect. Dis.* 2013
11. Ben-Shimol S., Givon-Lavi N., Leibovitz E., Raiz S., Greenberg D., Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of 7-Valent/13-Valent PCV *Clin Infect Dis.* (2014) 59 (12): 1724-1732.