

Le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez l'enfant

Pneumococcal conjugate vaccine in children

J. Lévy¹ et B. Swennen²

¹Service de Pédiatrie, C.H.U. Saint-Pierre ; ²Ecole de Santé Publique, U.L.B.

RESUME

*Le pneumocoque représente une des causes majeures d'infection bactérienne sévère chez le très jeune enfant. Les vaccins à base de polysaccharide bactérien purifié n'étant pas immunogènes en bas âge, des vaccins constitués de ces polysaccharides conjugués à une protéine ont été développés sur le modèle qui a démontré son efficacité pour *Haemophilus influenzae b* et le méningocoque du groupe C. Un vaccin conjugué dirigé contre les 7 sérotypes de pneumocoque qui rendent compte de près de 90 % des infections invasives chez l'enfant aux Etats-Unis a démontré une efficacité protectrice de 97 % contre les infections causées par les sérotypes vaccinaux. Les vaccins conjugués contre le pneumocoque sont également protecteurs, mais dans une moindre mesure, contre les otites moyennes causées par les sérotypes vaccinaux, mais l'impact global sur l'ensemble des otites moyennes toutes étiologies confondues est très limité. L'utilisation à large échelle de ce vaccin a démontré son impact épidémiologique, tant parmi les vaccinés que parmi leurs contacts adultes. Sur base de ces données, ce vaccin fait maintenant partie du schéma de vaccination de base en Belgique. Des ruptures de stock successives ainsi que le coût élevé du vaccin rendent encore aléatoire l'implémentation de cette recommandation.*

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 219-22

ABSTRACT

*Streptococcus pneumoniae is one of the major causes of severe invasive infections in young children. As purified polysaccharide are not immunogenic in infants, vaccines containing the bacterial polysaccharide conjugated to a carrier protein have been developed according to the model that has proved to be effective for *Haemophilus influenzae b* and group C meningococcus. A conjugate vaccine containing the 7 serotypes responsible for about 90 % of the invasive infections occurring in children in the United States has been shown to have a 97 % protective efficacy against infections caused by vaccine serotypes. Pneumococcal conjugate vaccines are also protective, although to a lesser extent, against otitis media caused by vaccine serotypes, but the global impact of these vaccines on the total number of otitis media remains limited. The large scale use of this vaccine has demonstrated its epidemiological impact on the burden of invasive pneumococcal disease in the age group targeted by vaccination as well as among the adult contacts of the vaccines. On the basis of these informations, the conjugate pneumococcal vaccine has been included in the recommended vaccination schedule in Belgium. However, repeated vaccine shortages as well as the high cost of the product make the implementation of this recommendation uncertain.*

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 219-22

Key words : pneumococcal conjugate vaccine, pneumococcal invasive infection

La démonstration à large échelle de l'efficacité protectrice des vaccins conjugués dirigés contre *Haemophilus influenzae b* a confirmé le concept selon lequel la liaison d'une protéine à un polysaccharide bactérien confère à ce dernier une immunogénicité dont il est dénué chez le jeune enfant. Cette avancée a

ouvert la voie au développement de vaccins pédiatriques dirigés contre d'autres pathogènes importants dont la virulence est associée à la présence d'une capsule polysaccharidique : le méningocoque du sérotype C et le pneumocoque.

BASE IMMUNOLOGIQUE DE L'ACTION DES VACCINS CONJUGUES : TRANSFORMATION D'UNE REPONSE IMMUNITAIRE T-INDEPENDANTE EN UNE REPONSE T-DEPENDANTE

Le mécanisme de protection le plus efficace contre ces organismes est l'opsonisation de l'enveloppe polysaccharidique par des anticorps, permettant leur phagocytose. Ces polysaccharides capsulaires sont des antigènes dits "T-indépendants". Avant l'âge de deux ans, le système immunitaire des enfants ne développe pas une réponse satisfaisante à leur égard. Une manière de contourner cette carence est de transformer l'antigène polysaccharidique en un antigène T-dépendant¹. Pour ce faire, une liaison covalente est établie entre le polysaccharide et une protéine porteuse. Les lymphocytes B vont alors reconnaître et attacher le polysaccharide présenté par la protéine porteuse. Ils vont intégrer et dégrader la protéine en peptides qui seront liés aux molécules du complexe d'histocompatibilité (MHC classe II) à la surface des lymphocytes B et présentés aux lymphocytes *T helper*. Les cellules *T helper* reconnaissent les complexes à la surface des lymphocytes B qui seront alors activés et produiront les anticorps contre le polysaccharide. Ils subiront une maturation en cellules plasmiques et en cellules à mémoire.

La protection des enfants de moins de 2 ans contre les pathogènes encapsulés est ainsi rendue possible grâce à l'élaboration d'une réponse immunologique efficace contre l'antigène polysaccharidique : production d'anticorps et induction de mémoire immune.

LES INFECTIONS A PNEUMOCOQUE CHEZ L'ENFANT

Les infections à pneumocoque représentent actuellement la première cause d'infection bactérienne invasive chez l'enfant dans les pays industrialisés. Il s'agit de bactériémies ou de septicémies, associées ou non à une infection focale : pneumonie, méningite, otite moyenne, sinusite, ostéomyélite, etc. Ces infections répondent habituellement bien aux traitements antibiotiques. Les séquelles et la létalité liées aux méningites à pneumocoque restent néanmoins importantes.

Le taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 5 ans en Belgique, selon les résultats d'une étude prospective réalisée en 2002, est de 59/10⁵. Ces infections sont les plus fréquentes chez les nourrissons de moins de 1 an (taux d'incidence : 104/10⁵)². Ces infections invasives se manifestent le plus souvent par une bactériémie sans foyer (53 % des cas), une pneumonie parfois associée à un empyème (28 % des cas) ou une méningite (13 % des cas). La mortalité parmi ces enfants était de 2,3 %, et des séquelles étaient présentes chez 3,2 % des survivants.

Plusieurs conditions augmentent le risque d'infections invasives à pneumocoque : la drépanocytose

(risque : 6.000/10⁵ enfants de < 5 ans), les situations d'asplénie, l'infection par le VIH (risque : 6.000 à 11.000/10⁵), certaines maladies chroniques, l'existence d'une fistule de LCR, la présence d'un implant cochléaire, etc. Par ailleurs la fréquentation d'un milieu d'accueil est également associée à un risque 2 fois plus élevé de présenter une infection pneumococcique.

A côté de ces infections invasives, le pneumocoque est responsable d'une proportion importante des infections bactériennes du tractus respiratoire supérieur : au moins 1/3 des otites moyennes bactériennes de l'enfant sont causées par ce pathogène. Ces infections locales ne mettent pas la vie de l'enfant en danger mais elles sont à l'origine d'un coût médical et sociétal important. Elles génèrent un nombre important de prescriptions d'antibiotiques particulièrement chez les enfants fréquentant les milieux d'accueil. Alors qu'une proportion significative des otites moyennes causées par *Haemophilus influenzae* peuvent évoluer vers la guérison sans traitement antibiotique, les otites moyennes à pneumocoque sont rarement spontanément évolutives.

La résistance du pneumocoque aux antibiotiques est un sujet de préoccupation important, quoique les taux de résistance se soient stabilisés depuis l'année 2000. D'après le laboratoire de référence belge, en 2002, le taux de résistance à l'érythromycine était de 36,1 %. Le taux de sensibilité diminuée à la pénicilline était de 15,1 %, dont seulement 0,6 % présentaient une résistance de haut niveau et 2,6 % une résistance à la céfotaxime. Les souches isolées à partir d'otites moyennes sont les plus résistantes.

VACCIN ANTI-PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUE (PNC)

Il existe 90 types antigéniques de pneumocoques déterminés par la structure chimique des polysaccharides de la capsule bactérienne. Des vaccins à base de polysaccharide purifié sont disponibles depuis plusieurs années. Ces vaccins contiennent les 23 sérotypes majeurs circulant dans notre pays et sont les vaccins de choix pour les enfants âgés de plus de 5 ans et les adultes atteints de maladies chroniques et les personnes de plus de 60 ans. Comme mentionné plus haut, ces vaccins ne sont pas immunogènes chez l'enfant âgé de moins de 2 ans.

Un premier vaccin conjugué dirigé contre 7 sérotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) est commercialisé depuis plusieurs années aux Etats-Unis, au Canada ainsi que dans certains pays européens et sera sans doute disponible dans les mois à venir dans notre pays³. Les polysaccharides de chacun des sérotypes inclus dans le vaccin sont liés par un liaison covalente à une protéine porteuse, la toxoïde de la souche CRM197, mutant de *Clostridium diphtheriae*. D'autres vaccins sont en développement, dirigés contre un plus grand nombre de sérotypes (9 et 11 valences), ou utilisant d'autres protéines porteuses (OMP du méningocoque, toxoïde tétanique et/ou toxoïde diphtérique).

Efficacité du vaccin anti-pneumococcique conjugué

Deux études contrôlées et réalisées en double aveugle ont évalué l'efficacité de ce vaccin : l'étude dite "Kaizer permanente" aux USA (39.000 sujets) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité dans la prévention des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant et l'étude prospective finlandaise (1.662 enfants) dans la prévention des otites moyennes^{4,5}.

Pour les infections invasives, la première des études citées ci-dessus a mis en évidence une efficacité protectrice de 97 % contre les infections causées par les sérotypes vaccinaux, amenant à une efficacité de 89 % sur l'ensemble des infections pneumococciques, tous sérotypes confondus.

Dans l'étude finlandaise, l'efficacité protectrice contre les otites causées par les pneumocoques appartenant aux sérotypes compris dans le vaccin était de 57 %. Une réduction de l'ensemble des otites à pneumocoque de 34 %, et une réduction globale des otites moyennes, indépendamment de leur étiologie, de 6 % ont aussi été rapportées. Dans cette étude, le vaccin a permis d'éviter la pose de près de 20 % d'aérateurs trans-tympaniques. Toutefois, une augmentation modérée de la fréquence des otites causées par des sérotypes de pneumocoques autres que ceux du vaccin a été mise en évidence, suggérant que l'usage du vaccin pourrait modifier la distribution des souches circulantes dans la population.

D'une étude en double aveugle menée dans les crèches en Israël, il ressort qu'après l'introduction du vaccin pneumocoque conjugué (9 valences), des réductions de 15, 16 et 17 % ont été enregistrées respectivement pour les infections respiratoires hautes, basses et les otites moyennes⁶. Une réduction globale de 17 % du nombre de jours de traitement par antibiotiques est enregistrée dans le groupe d'enfants vaccinés. Cette réduction est de 10 % pour les infections respiratoires hautes, de 20 % pour les otites et de 47 % pour les infections respiratoires basses. Enfin, les résultats de la recherche du portage nasopharyngé chez les frères et sœurs de sujets vaccinés suggèrent une réduction du portage des souches incluses dans le vaccin⁷.

Le vaccin conjugué est généralement bien toléré. Seules des réactions locales sont rapportées chez 4 à 24 % des enfants vaccinés dans l'étude "Kaizer permanente". Dans l'étude finlandaise 0,3 % (6 cas) d'effets indésirables plus sérieux ont été rapportés : une urticaire à trois reprises, un exanthème, une granulocytopenie transitoire, des pleurs inhabituels.

Impact de l'utilisation du vaccin anti-pneumococcique conjugué sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque

Les premières données laissant présager d'une immunité de groupe induite par le vaccin ont été amenées par la surveillance des maladies invasives à pneu-

mocoque mise en place en Californie : l'incidence de ces infections qui variait avant que la vaccination ne soit largement proposée entre 51,52 et 98,15 cas par 100.000 enfants de moins d'un an a chuté à 9,35 cas par 100.000 au cours de l'année qui a suivi l'introduction du vaccin. Cette réduction de 87,3 % est plus importante que celle attendue en fonction du niveau de couverture vaccinale : 57,8 % des enfants avaient reçu 1 dose ou plus et seulement 16 % avaient reçu le schéma complet⁸. Des données plus récentes, recueillies cette fois-ci à l'échelle des Etats Unis, confirment la réduction très importante (69 %) de l'incidence des infections invasives à pneumocoque parmi les enfants de moins de 2 ans entre 1999 et 2001, mais également parmi les adultes âgés de 20 à 39 ans et ceux âgés de > 65 ans, témoignant ainsi d'une diminution de la transmission des pneumocoques par les enfants aux adultes⁹. Dans cette étude, on note par ailleurs une réduction de 35 % de l'incidence des infections causées par des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline pendant la même période.

Le vaccin anti-pneumococcique conjugué dans le programme de vaccination de base

L'efficacité protectrice de ce vaccin contre les infections invasives à pneumocoque chez l'enfant, les données récentes démontrant l'impact épidémiologique de l'utilisation à large échelle du vaccin, les résultats de l'étude démontrant que l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant en Belgique est plus élevée que ne le laissent penser les données antérieures ont amené la Section vaccination du Conseil Supérieur d'Hygiène à recommander l'utilisation de ce vaccin, lorsqu'il sera disponible, dans le cadre du programme de vaccination de base.

L'implémentation de cette recommandation doit être facilitée par le recours à un vaccin combiné pour les autres valences vaccinales prévues au même âge (DTP^{acellulaire}-Hib-IPV-VHB), distribué depuis 2004, mais reste encore soumise à plusieurs incertitudes :

- La sévère rupture de stock de vaccin survenue aux USA au cours des années 2000 et 2004 souligne la fragilité actuelle de la production. Dans ce pays, les programmes de vaccination ont été modifiés, voire arrêtés lors de chacun de ces épisodes. Nul ne sait l'impact que de telles ruptures de stock, de durée variable, peuvent avoir sur la circulation des souches dans la population¹⁰.
- Le coût important de ce nouveau vaccin pèsera sur les programmes de vaccination et peut induire des inégalités sociales de santé si une prise en charge adéquate de la distribution du vaccin par les autorités sanitaires n'est pas organisée.

Par ailleurs un certain nombre d'interrogations subsistent quant aux conditions d'utilisation du vaccin et de son impact épidémiologique. Parmi les questions en suspens, on peut citer :

- Le vaccin n'est pertinent pour une population spécifique que si un bon recouvrement entre les sérotypes circulant au sein de cette population et ceux conte-

nus dans le vaccin existe. D'après les résultats de l'étude prospective des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant réalisée en 2002-2003 en Belgique, le vaccin conjugué à 7 valences offre une bonne couverture : 84,6 % des germes responsables des infections invasives à pneumocoque en dessous de l'âge de 5 ans (87,8 % en dessous de 2 ans) appartenaient à un des sérotypes vaccinaux ou à un sérotype faisant partie des mêmes sérogroupes.

- Dans plusieurs études cliniques, le phénomène de remplacement des sérotypes chez les sujets vaccinés a été mis en évidence. Des études complémentaires dans diverses populations et pour différents niveaux de couvertures vaccinales sont nécessaires pour mieux comprendre les risques que représente le phénomène de remplacement ou celui de la modification possible du profil des maladies à pneumocoques.
- Généralement, les parents et les médecins espèrent l'élimination des maladies contre lesquelles une vaccination généralisée est proposée. Dans le cas du pneumocoque, cette attente sera rencontrée pour les maladies invasives mais non pour les otites moyennes. Une bonne communication s'impose donc pour expliquer les résultats attendus à la fois au niveau individuel mais aussi à l'échelle de la population. Il faut rappeler ici que les indications acceptées pour ce vaccin ne comprennent actuellement pas la prévention de l'otite moyenne aiguë.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gordon A : Vaccines and vaccination. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1042-53
2. Vergison A, Tuerlinckx D, Leyman S, Slachmuylders P, Verhaegen J, Malfroot A : Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Belgian children : a national pre-conjugate vaccine overview. Poster presentation at 22nd annual meeting of ESPID, Tampere, Finland, May 2004

3. Giebink GS : The prevention of pneumococcal disease in children. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1177-83
4. Black S, Shinefield H, Fireman B et al : Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000 ; 19 : 187-95
5. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al : Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001 ; 344 : 403-9
6. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O et al : Effect of conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotics use in day-care center attendees. Pediatr Infect Dis J 2001 ; 20 : 951-8
7. Dagan R, Fraser D : Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* : herd immunity and reduction of otitis morbidity. Pediatr Infect Dis J 2000 ; 19 : S79-88
8. Black S, Shinefield H, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F : Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2001 ; 20 : 1105-7
9. Withney C, Farley M, Hadler J et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1737-46
10. Anonymous : From the Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations on the use of pneumococcal conjugate vaccine in a setting of vaccine shortage - Advisory Committee on Immunization Practices. JAMA 2002

Correspondance et tirés à part :

J. LEVY
C.H.U. Saint-Pierre
Service de Pédiatrie
Rue Haute 322
1000 Bruxelles

Travail reçu le 29 juin 2004 ; accepté dans sa version définitive le 29 juin 2004.