

9

Streptococcus pneumoniae : vaccins actuels et stratégies vaccinales

La difficulté de développer des vaccins pneumococciques est liée à la multiplicité des sérotypes (90 sont aujourd'hui mis en évidence). Idéalement, pour obtenir un vaccin possédant une couverture optimale, il faudrait combiner dans un seul vaccin les polysides capsulaires de tous les sérotypes. En pratique, ceci s'avère impossible, et il a donc été nécessaire de se limiter aux sérotypes les plus fréquemment rencontrés. Le développement du vaccin pneumococcique s'est donc fait parallèlement à l'amélioration des connaissances sur la répartition des sérotypes isolés dans les infections pneumococciques.

Genèse des vaccins

La prévention de l'infection pneumococcique par la vaccination est apparue possible dès les travaux de G et F Klemperer en 1891, qui ont démontré qu'en injectant du pneumocoque tué à un lapin, celui-ci développait une immunité vis-à-vis du pneumocoque et que son sérum était protecteur. Les premières tentatives de vaccination contre les infections par le pneumocoque ont été effectuées, dès 1914, par Wright, chez des travailleurs des mines d'or d'Afrique du Sud, en utilisant un vaccin préparé à partir de bactéries entières tuées par la chaleur. Elles se soldèrent par des échecs.

Après la découverte de l'immunogénicité des polysides capsulaires pneumococciques, de leur hétérogénéité antigénique et de l'importance du pouvoir protecteur des anticorps dirigés contre ces polysides capsulaires (Francis et Tillett, 1930), un vaccin tétravalent (sérotypes 1, 2, 5 et 7) fut préparé par McLeod et coll. en 1945. En 1950, 2 vaccins hexavalents (1, 2, 3, 5, 7, 8 et 1, 4, 6, 14, 18, 19) ont été commercialisés.

De 1950 à 1965, l'avènement du traitement très efficace des infections pneumococciques par la pénicilline a entraîné une baisse d'intérêt pour la vaccination. Cependant, dès 1964, Austrian a mis en évidence l'importance de la morbidité et de la mortalité résiduelles des infections à pneumocoques. L'étude des différents sérotypes responsables d'infections bactériémiques à pneumocoque l'a conduit à proposer en 1967 une formule vaccinale à 14 valences permettant de couvrir 80 % des sérotypes de souches invasives. Après que Gotschlich et coll. (1969) aient mis au point l'extraction des polysides des méningocoques des groupes C et A par un détergent, le Cetavlon, cette technique fut utilisée pour la préparation de vaccins polysidiques pneumococciques disponibles aujourd'hui.

Un vaccin tétradécavalent a été mis à la disposition du corps médical aux États-Unis en 1977, puis en France, en 1981. Il contenait les sérotypes 1, 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F et 25 et sa couverture vaccinale concernait environ 70 à 80 % des infections pneumococciques sévères. Depuis, l'amélioration des connaissances épidémiologiques sur les pneumococcies et la mise en évidence de propriétés biochimiques et immunologiques communes à certains polysides capsulaires pneumococciques (en particulier la possibilité de réactions immunitaires croisées), ont permis de développer une nouvelle formulation de vaccin pneumococcique.

Cette seconde génération de vaccins commercialisée aux États-Unis en 1983, puis en France en 1987, contient maintenant 23 valences (sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, et 33F) qui représentent entre 85 et 90 % des sérotypes isolés dans les formes invasives de la pathologie pneumococcique humaine.

Compte tenu du nombre de sérotypes inclus dans le vaccin, la quantité de polyside pour chaque sérotype a été réduite de 50 µg à 25 µg par dose. Ceci a contribué à diminuer les réactions locales liées à la quantité totale de polysides administrés, sans affecter notablement les résultats sérologiques.

Immunogénicité, tolérance et efficacité vaccinales

Le vaccin polysaccharide à 23 valences induit des anticorps spécifiques du sérotype de chacun des polysaccharides contenus dans le vaccin, qui participent à l'opsonisation des pneumocoques. Les essais cliniques réalisés avec le vaccin pneumococcique actuel contenant 23 valences ont montré une excellente réponse immunitaire chez les adultes jeunes et en bonne santé : à l'issue d'une injection unique, plus de 80 % d'entre eux multiplient par 2 au moins leur titre d'anticorps pré-vaccinal pour toutes les valences. Ces anticorps protecteurs anti-polysides capsulaires apparaissent à partir du 10-15^{ème} jour après la vaccination. Leur maintien à un taux protecteur pendant 5 ans et peut-être davantage reste discuté. Ces anticorps ne sont spécifiques que des sérotypes des polysaccharides contenus dans le vaccin et n'assurent pas d'im-

munité croisée vis-à-vis des autres sérotypes de pneumocoques. Ces limites imposent une étude initiale des sérotypes devant être contenus dans le vaccin afin de définir une formule sérotypique « couvrant » la population à protéger, sérotypes à choisir parmi les 90 aujourd'hui connus.

Plusieurs études ont confirmé que les réponses en anticorps des sujets âgés en bonne santé sont comparables à celles des adultes jeunes. Il est à noter que l'administration simultanée du vaccin anti-grippal en un point d'injection différent ne modifie ni l'immunogénicité du vaccin anti-pneumococcique, ni celle du vaccin anti-grippal. En revanche, chez les sujets souffrant de maladie pulmonaire chronique, la réponse immunitaire est moins bonne (Forrester et coll., 1987).

Chez les sujets immunodéficients à haut risque d'infection pneumococcique (splénectomisés, maladie de Hodgkin, lymphomes, myélome multiple, leucémie, séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine...), de nombreuses études montrent qu'il existe une réponse en anticorps après la vaccination, même si elle est parfois diminuée par rapport à celle des sujets sains (Rodriguez-Barradas et coll., 1992).

Chez les enfants, la réponse aux vaccins anti-pneumococciques est médiocre avant l'âge de 2 ans. A partir de cet âge, elle varie en fonction du sérotype : très bonne pour le type 3 (qui répond même à partir de 6 mois), elle est relativement bonne pour les types 4, 8 et 18 C, variable pour les types 9V, 14 et mauvaises pour les autres sérotypes. En fait, il faut attendre l'âge de 8 à 10 ans pour que l'immunogénicité du vaccin soit comparable chez l'enfant et chez l'adulte (Paton et coll., 1986). Cependant, il convient d'insister sur le fait que les enfants à haut risque d'infection pneumococcique (splénectomisés, drépanocytaires...) répondent aussi bien à la vaccination que les enfants normaux.

Le vaccin anti-pneumococcique actuellement disponible est en général bien toléré. Des réactions indésirables d'ordre local et transitoires (douleur, érythème, induration, œdème au point d'injection) ont été observées chez environ 60 % des sujets vaccinés lors des études cliniques. Mais leur bénignité est telle qu'elles ne sont quasiment jamais notifiées lors de l'utilisation du vaccin en routine. De très rares cas de réactions locales plus sévères, souvent liées à un phénomène d'Arthus, ont été rapportées. Elles surviennent principalement chez des sujets ayant un titre d'anticorps antipneumococciques initialement élevé. Elles sont réversibles sans séquelle à long terme. Une hyperthermie modérée et transitoire est enregistrée chez environ 2 % des sujets vaccinés. Les hyperthermies supérieures à 39°C sont rares ; elles surviennent le plus souvent très précocement après la vaccination et cèdent en 24 heures.

L'efficacité du vaccin pneumococcique polysidique a été démontrée dès les années 1970 dans une population de mineurs en Afrique du Sud, avec 82 % d'efficacité sur les bactériémies à pneumocoque de sérotype vaccinal, 78,5 %

d'efficacité si on y associe les pneumonies à pneumocoque de sérotype vaccinal et 53 % contre l'ensemble des pneumonies diagnostiquées radiologiquement, toute étiologie confondue.

En France, un essai contrôlé randomisé effectué chez des sujets âgés vivant en institution (âge moyen 74 ans) suivis pendant 2 ans (Gaillat et coll., 1985), a montré que l'incidence des pneumopathies était significativement réduite dans le groupe des sujets vaccinés, l'efficacité vaccinale étant évaluée à 77 %.

Pourtant, le doute s'est ensuite installé dans la communauté médicale devant les résultats peu probants de deux études d'efficacité américaines. Cependant, ces études ont été vivement critiquées : leurs résultats, en fonction de problèmes méthodologiques fondamentaux, n'auraient pas dû permettre de conclure à l'inefficacité du vaccin (Shapiro, 1987).

En fait, la notion de polyvalence du vaccin pneumococcique (23 valences) est un élément déterminant dans l'interprétation de son efficacité cumulée. Pour Fedson (1993), si l'on considère que la vaccination induit chez la personne âgée un taux d'anticorps protecteurs pendant au moins 5 ans, que cette personne est exposée au risque de pneumococcies sévères dues à 4 sérotypes vaccinaux au cours de cette même période et que l'efficacité vaccinale contre chacun d'eux est de 90 %, alors l'efficacité cumulée de la vaccination pneumococcique serait de 66 % (c'est à dire $0,9^4$). Ce raisonnement est tout à fait compatible avec les résultats de plusieurs études américaines (études cas-témoin, études de cohorte, méta-analyses) montrant chez la personne âgée de plus de 65 ans, immunocompétente, une efficacité cumulée du vaccin pneumococcique à 23 valences d'au moins 60 à 80 % (Shapiro et coll., 1991 ; Sims et coll., 1988 ; Butler et coll., 1993). L'étude cas-témoin de Shapiro a également montré que la protection variait de 21 à 61 % en fonction de l'immunocompétence des sujets.

Aucune étude contrôlée prospective n'a pu être réalisée pour juger de l'efficacité du vaccin contre les méningites à pneumocoque du fait de leur trop faible incidence. Cependant, lors d'une étude de cohorte indirecte aux États-Unis (Bolan et coll., 1986), les sujets immunocompétents étaient protégés à 63 % contre la méningite.

Stratégie vaccinale

En France, la vaccination antipneumococcique est sous-utilisée alors que l'infection pneumococcique vient au premier rang des infections bactériennes en milieu communautaire et que la résistance des pneumocoques aux antibiotiques est en extension. Le nombre de cas annuels de pneumococcies est évalué à 450 000, dont 120 000 pneumonies entraînant environ 10 000 décès. Les méningites à *Streptococcus pneumoniae* sont les plus fréquentes des méningites bactériennes actuellement en France, tous âges confondus, et surviennent essentiellement aux 2 extrémités de la vie (avant 5 ans et après 64 ans).

Une analyse coût/avantage de deux stratégies de vaccination contre les maladies à *Streptococcus pneumoniae*, chez l'enfant âgé de 18 mois et chez l'adulte à partir de 60 ans, effectuée en France sur la base des données 1986, a montré que l'élargissement des indications du vaccin antipneumococcique permettrait d'éviter un nombre non négligeable de pneumonies, septicémies et méningites pneumococciques. À partir d'une incidence des différentes formes de pneumocoques évaluée en 1986 à 200/100 000 pour les pneumonies, 1,4/100 000 pour les bactériémies et 1,5/100 000 pour les méningites, 120 000 pneumonies, 775 septicémies et 830 méningites à pneumocoque étaient attendues en France en 1986. Ces pathologies devaient entraîner la mort de 6 000 personnes par an, dont 5 000 sujets âgés de plus de 60 ans à la suite d'une pneumonie. Sur la base d'une efficacité vaccinale et d'une couverture vaccinale respectivement estimées à 70 % et 100 %, il a été estimé qu'un programme de vaccination antipneumococcique fondé sur l'administration aux personnes âgées de plus de 60 ans du vaccin à 23 valences pourrait éviter en 10 ans 87 964 pneumonies, 594 septicémies, 422 méningites à pneumocoque et 11 508 morts. Si la durée d'immunisation est de 5 ans, l'augmentation de la durée de vie pourrait coûter à la société une charge financière supplémentaire de 700 francs par an et par sujet âgé de plus de 60 ans. Si ce programme vaccinal était appliqué aux enfants de plus de 2 ans (âge à partir duquel le vaccin est efficace), les auteurs estiment qu'en 10 ans, 104 639 pneumonies, 418 septicémies, 469 méningites et 233 décès pourraient être évités. Une année de vie gagnée apporte une charge supplémentaire de 14 000 francs par enfant et par an. L'analyse coût-avantage confirme que la vaccination antipneumococcique peut sauver des années de vie pour les personnes âgées de plus de 60 ans à faible coût pour la société, alors que la situation concernant les enfants demande à être étudiée plus avant (Boucher et coll., 1992).

La formulation officielle du calendrier vaccinal de 1996 reste très restrictive : cette vaccination est indiquée « tous les 5 ans chez les sujets splénectomisés, les drépanocytaires, les patients atteints de syndrome néphrotique ou porteurs d'une brèche ostéo-méningée. De plus, elle est recommandée aux sujets susceptibles d'être fréquemment hospitalisés, tout particulièrement les insuffisants respiratoires et les patients ayant un terrain alcool-tabagique ».

Ces indications mériteraient certainement d'être élargies aux enfants de plus de 2 ans et aux adultes exposés aux autres situations associées à une immunodépression (maladie de Hodgkin, lymphome, myélome multiple, leucémies, séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine) et, comme aux États-Unis, du fait des bonnes données d'efficacité actuellement disponibles contre les infections pulmonaires, aux sujets âgés de plus de 65 ans.

Actuellement, moins de 1 % des sujets potentiellement à risque sont vaccinés en France, contre environ 20 % aux États-Unis. Le problème aujourd'hui n'est plus d'effectuer des études économiques sur la vaccination antipneumococcique, mais de la promouvoir.

BIBLIOGRAPHIE

- AUSTRIAN R, DOUGLAS R, SHIFFMAN G et coll. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976, **89** : 184-194
- BOLAN G, BLOOME C, FLACKLAM R et coll. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986, **104** : 1-6
- BOUCHER J, GUYOT C, LIVARTOWSKI A. Analyse coût-avantage du vaccin antipneumococcique. *Rapport d'étude* 1992. Département de Santé Publique. Faculté de médecine de Créteil, Université Paris XII.
- BUTLER J, BREIMAN R, CAMPBELL J et coll. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. *JAMA* 1993, **270** : 1826-1831
- FEDSON D. Pneumococcal vaccination in the prevention of community-acquired pneumonia : an optimistic view for cost-effectiveness. *Sem Respirat Infect* 1993, **8** : 285-293
- FEDSON D, MUSER D. Pneumococcal vaccine. In : Plotkin SA., Mortimer EA Jr (eds) *Vaccines*. Philadelphia : WB Saunders Company, 1994, 517-563
- FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA et coll. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, **154** : 2666-2677
- FORRESTER HL, JAHNIGEN DW, LAFORCE FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987, **83** : 425-430
- FRANCIS T, TILLET W. Cutaneous reactions in pneumonia. The development of antibodies following intradermal injection of type-specific polysaccharide. *J Exp Med* 1930, **52** : 573-585
- GAILLAT J, ZMIROU D, MALLARET M et coll. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidemiol et Santé Publ* 1985, **33** : 437-444
- GIBB D, SPOULOU V, GIACOMELLI A et coll. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995, **14** : 129-135
- GOTSCHLICH EC, LIU TY, ARTENSTEIN MS. Human immunity to the meningococcus : preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med* 1969, **129** : 1349-1366.
- HIRSCHMANN JV, LIPSKY BA. The pneumococcal vaccine after 15 years of use. *Arch Intern Med* 1994, **154** : 373-377
- KOSKELA M, LEINOWEN M, HAIVA V, TIMONEN M, MAKELA H. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 1986, **5** : 45-50
- LEE HJ, KANG JH, HENRICHSEN J et coll. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection. *Vaccine* 1995, **13** : 1533-1538
- LEINONEN M, SAKKINEN A, KALLIOKOSKI R, LUOTONEN J, TIMONEN M, MAKELA H. Antibody response to 14 valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatr Infect Dis* 1986, **5** : 39-44
- LEOPHONTE P, MICOUD M, PORTIER H, BERCHE P et coll. In : *Infection et vaccination pneumococciques*. Pasteur Vaccins Ed, 1996.

- MC LEOD C, HEIDELBERGER M, BERHARD W. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunisation with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945, **82** : 445-465
- PATON J, TOOGOOD I, COCKINGTON R, HANSMAN D. Antibody response to pneumococcal vaccine in children aged 5 to 15 years. *Am J Dis Child* 1986, **140** : 135-138
- RAO SP, RAJKUMAR K, SCHIFFMAN G et coll. Antipneumococcal antibodies levels three to seven years after first booster immunization in children with sickle cell disease, and after a second booster. *J Pediatr* 1995, **127** : 590-592
- ROBBINS J, AUSTRIAN R, LEE C et coll. Consideration for formulating the second generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 1983, **148** : 1136-1159
- RODRIGUEZ-BARRADAS MC, MUSHER DM, LAHART C et coll. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23 valent pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1992, **165** : 553-556
- SHAPIRO E. Pneumococcal vaccine failure. *N Engl J Med* 1987, **316** : 1272-1273
- SHAPIRO E, BERG A, AUSTRIAN R et coll. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991, **325** : 1453-1460
- SIMBERKOFF M, CROSS A, AL-IBRAHIM M et coll. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients ; results of a Veteran Administration Cooperation Study. *N Engl J Med* 1986, **315** : 1318-1327
- SIMBERKOFF M. Pneumococcal vaccine in the prevention of community-acquired pneumonia : skeptical view of cost-effectiveness. *Semin Respir Infect* 1993, **8** : 294-299
- SIMS R, STEINMANN W, MC CONVILLE J et coll. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988, **108** : 653-657