

## AVIS

### relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes

10 mars 2017

Les infections à pneumocoque [IP], pneumonies à pneumocoque [PP] et infections invasives [IIP] (sepsis ou pneumonies avec bactériémie, méningites,...) ont une incidence importante chez l'adulte. Les souches de pneumocoques des divers sérotypes en cause dans ces infections circulent par ailleurs de manière inapparente dans la population, hébergées dans les voies aériennes supérieures surtout chez les enfants en bas âge.

En fonction du risque d'infection – si on met à part le risque propre aux nourrissons - trois groupes peuvent être définis :

1. Un groupe à risque faible (low risk = LR) : **population de base** c'est -à-dire personnes immunocompétentes non affectées par une des pathologies les exposant particulièrement : dans ce groupe, l'incidence des IP augmente seulement avec l'âge ;
2. Un groupe à risque intermédiaire ou moyen (medium risk = MR) : personnes immunocompétentes mais prédisposées aux IP du fait d'une pathologie sous-jacente (ex : patients atteints de bronchite chronique) : le risque est plus **élevé** que celui de la population de base ;
3. Un groupe à haut risque (high risk = HR) ou à risque **très élevé** : il est constitué d'immunodéprimés chez qui les infections sont encore plus fréquentes et graves.

Deux vaccins sont disponibles : le vaccin **polyosidique** non conjugué comportant les antigènes de 23 sérotypes de pneumocoque (VPP23) et le vaccin comportant les antigènes de 13 sérotypes **conjugués** à une protéine porteuse (VPC13).

### Rappel du contexte

La stratégie de prévention des IP chez l'adulte a reposé initialement sur la vaccination par le vaccin polyosidique des personnes à risque atteintes de pathologie prédisposant à cette infection. Bien que l'incidence des IP augmente avec l'âge, il n'a pas été jugé pertinent de vacciner les personnes âgées en l'absence de données convaincantes d'efficacité.

Le vaccin conjugué contenant 7 sérotypes (VPC7), pratiqué initialement chez les nourrissons à risque, a été introduit dans le calendrier vaccinal pour tous les nourrissons en 2006 ; en 2010, ce vaccin a été remplacé par le vaccin comportant 13 sérotypes de pneumocoque. L'efficacité de ces vaccins conjugués sur le portage des souches de sérotype vaccinal et une bonne couverture vaccinale des nourrissons par le vaccin pneumococcique conjugué-13 valent (VPC13) ont induit une immunité de groupe chez les adultes avec, en 2015, une réduction de l'incidence des IIP de 43 % chez les personnes âgées de 15 à 64 ans et de 38 % chez les personnes âgées de plus de 64 ans, comparée à 2008-2009 (dernières années de l'utilisation du VPC7) [1].

En 2013, le vaccin VPC13 a obtenu une extension d'AMM chez les adultes sur des critères d'immunogénicité amenant à une révision des recommandations (avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque [2]). Toutefois, en

l'absence de données d'efficacité de ce vaccin chez l'adulte, notamment en prévention des pneumonies, la recommandation du vaccin VPC13 a été limitée aux adultes immunodéprimés.

Des données nouvelles d'efficacité du vaccin VPC13 chez l'adulte, notamment de l'étude CAPITA, dans la prévention des PP, ont conduit le HCSP à s'autosaisir pour réévaluer la place de VPC13 dans la stratégie de prévention des IP de l'adulte.

***Le présent avis s'appuie sur un rapport.***

### **Recommandations de l'avis du HCSP de 2013 [2]**

Dans son « avis relatif à la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque » du 25 avril 2013 [2], le HCSP a proposé une liste commune de personnes à risque d'IIP, adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 2 ans :

- **Des patients immunodéprimés (à risque très élevé) :** aspléniques ou hypospléniques, patients atteints de déficits immunitaires héréditaires...,
- **Des patients non immunodéprimés (à risque intermédiaire),** atteints d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque : insuffisants respiratoires, diabétiques... ;

et a émis les recommandations suivantes relatives à l'utilisation des vaccins pneumococciques disponibles :

- Pour les personnes immunodéprimées :
  - Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent une dose de VPC13 suivie 8 semaines plus tard d'une dose de VPP23,
  - Les personnes vaccinées depuis plus de 3 ans par le vaccin VP23 reçoivent une dose de VPC13 suivie, 8 semaines plus tard, d'une dose de VPP23.
- Pour les personnes à risque élevé d'IIP non immunodéprimées, le vaccin recommandé reste le vaccin VPP23.

**Pour la présente expertise, le Haut Conseil de la santé publique a pris en compte :**

### ➤ **Les données de l'étude CAPITA [3]**

CAPITA est une étude randomisée en double aveugle prospective en population générale effectuée entre 2010 et 2014 en Hollande - pays où le vaccin VPP23 n'est pas pratiqué : 84 496 personnes de plus de 65 ans ont été recrutées (excluant de principe les immunodéprimés). Les participants ont reçu le VPC13 ou un placebo (randomisation 1/1). Une surveillance renforcée permettait de diagnostiquer les cas de PP et d'IIP suivant les critères et techniques classiques (hémocultures...) jusqu'à l'identification du sérotype ; un test urinaire permettait en plus de déterminer le sérotype des pneumocoques en cause dans les PP simples communautaires. L'efficacité du vaccin se mesurait sur le nombre des pneumonies à pneumocoque de sérotype vaccinal (PP SV) associées ou non à une bactériémie et/ou à une IIP. L'aveugle a été levé lorsque  $\geq 130$  observations ont été obtenues, après quatre ans environ de suivi.

- Pour ce critère principal, dans la population « *per protocole* », 139 observations d'un 1<sup>er</sup> épisode de PP SV ont été recueillies : 49 dans le groupe VPC13 contre 90 dans le groupe placebo : l'efficacité est de 45,56 % (21,82 à 62,49 %), significative [ $p=0,0006$ ] ; les sérotypes en cause sont surtout le 1, le 3, le 7F et le 19A dans les 2 groupes.
- Trente-trois pneumonies non bactériémiques non invasives ont été dénombrées dans le groupe VPC13 contre 60 dans le groupe placebo soit une efficacité de 45 % (14,21 – 65,31 % ;  $p=0,0067$ ).
- Le nombre des cas d'IIP dans le groupe VPC13 est de 7 contre 28 chez les témoins : l'efficacité est de 75 % (41,43 – 90,78 % ;  $p=0,0005$ ). La répartition des sérotypes est comparable dans les 2 sous-groupes.

Dans la population « *en intention de traiter* », 66 PP SV ont été recueillies dans le groupe vacciné ; 166 pour le groupe placebo ; l'efficacité est de 37,74 % (14,31 – 65,55 % ;  $p=0,0028$ ). Elle est comparable à celle de la population « *per protocole* ».

Dans la population « *per protocole* », 244 observations de PP quel qu'en soit le sérotype ont été recueillies : 100 vaccinés, 144 non vaccinés ; l'efficacité est de 30,5 % ( $p = 0,008$ ). Pour les PP non invasives quel qu'en soit le sérotype (153 = 66 vaccinés contre 87 non vaccinés), l'efficacité n'est pas démontrée. Dans la population « *en intention de traiter* », les PP quel qu'en soit le sérotype sont au nombre de 309 = 135 vaccinés contre 174 non vaccinés soit une efficacité de 22,4 %. Pour les pneumopathies communautaires toutes causes confondues (1 354 = 747 vaccinés + 787 non vaccinés), l'efficacité n'est pas démontrée.

L'efficacité protectrice du VPC13 en fonction de l'âge a été évaluée dans la population en intention de traiter [4] : l'efficacité dans la prévention des PP SV diminue en fonction de l'âge : elle est de 65 % pour les personnes vaccinées à 65 ans, 49,3 % entre 65 et 75 ans ; 40,5 % entre 75 et 85 ans ; elle n'est pas évaluable après 85 ans.

Une étude actuarielle *post-hoc* [5] a permis de comparer la population vaccinée à la population ayant reçu le placebo : le nombre cumulé des PP SV est significativement moindre chez les vaccinés tout au long de l'étude ( $p=0,0005$ ) ; efficacité vaccinale entre 42 et 50 %. De même, le nombre des PP SV non bactériémiques et non invasives est également plus faible chez les vaccinés tout au long de l'étude. Les IIP SV sont peu nombreuses mais le nombre de cas est significativement moindre chez les vaccinés. La protection persisterait au terme des cinq ans d'enregistrement des cas.

### ➤ Les données de la littérature sur l'efficacité du vaccin pneumococcique polysidique (VPP)

De nombreuses études ont été faites sur l'efficacité vis-à-vis des IIP, des pneumonies à pneumocoque de sérotype vaccinal ou non, ou vis-à-vis des pneumopathies en général dans différentes populations. Des méta-analyses et évaluations méthodologiques permettent de préciser la fiabilité de ces données. Plusieurs publications récentes ont été utilisées comme références pour modéliser l'évaluation médico-économique prospective :

- Les 2 méta-analyses successives de Moberley et al. [6,7] confirmant l'activité dans la prévention des IIP alors que l'efficacité vis-à-vis des PP ou des pneumonies en général est incertaine.
- L'étude d'Andrews et al. [8] permet d'estimer l'efficacité dans la prévention des IIP de sérotype vaccinal à 65 %.
- La méta-analyse de Falkenhorst et al. [9] retient une efficacité importante du VPP13 (comparable à celle du VPC13) vis-à-vis des PP de sérotype vaccinal.
- L'étude de Suzuki [10] fournit également une estimation de l'efficacité dans la prévention des PP de sérotype vaccinal et des PP en général.

### ➤ Impact de la vaccination des nourrissons sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque

La vaccination par le VPC7 a été suivie d'une baisse modérée de l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans ciblés par les recommandations vaccinales, et d'une augmentation de l'incidence chez les enfants plus âgés et les adultes. La diminution, par effet indirect, des cas dus à des souches vaccinales chez les enfants de moins de 2 ans et chez les personnes de tous âges n'ayant pas été vaccinés, s'est accompagnée d'une augmentation des cas de souches non vaccinales. Ce remplacement par des souches non vaccinales a atteint tous les groupes d'âge, mais, chez les jeunes enfants, les souches vaccinales ont diminué de manière plus importante que les souches non vaccinales n'ont augmenté ; chez l'adulte, c'est l'inverse qui s'est produit.

La couverture vaccinale élevée des nourrissons par le VPC13 a induit une immunité de groupe avec, en 2015, comparé à la période 2008-2009 (dernières années de l'utilisation du VPC7), une réduction de l'incidence des IIP de 43% chez les personnes âgées de 15 à 64 ans et de 38 % chez les personnes âgées de plus de 64 ans. L'incidence des cas dus aux 6 sérotypes additionnels du VPC13 a diminué dans tous les groupes d'âge. Chez les enfants de moins de 2 ans, l'incidence des cas dus aux 6 sérotypes additionnels du VPC13 a diminué de façon rapide et importante (15,5 cas/100 000 hab. en 2008-9 vs 2,0 cas/100 000 hab. en 2015, -87 %,  $p < 10^{-4}$ ). Chez les enfants de 2 à 14 ans, les adultes de 15 à 64 ans et ceux > 65 ans, les incidences dues à ces 6 sérotypes ont diminué de 93 %, 80 % et 60 % respectivement.

L'incidence des cas dus aux souches des 7 sérotypes du VPC7 a poursuivi sa diminution entre 2008-2009 et 2015 ; ils ne représentaient plus que 9 % des cas chez les enfants de moins de 2 ans, 5 % chez les 2 à 14 ans, 6 % chez les adultes de 15 à 64 ans et 4 % après 65 ans. L'incidence des cas dus à des souches non couvertes par le VPC13 a augmenté entre 2008-2009 et 2015 de 82 % chez les enfants de moins de 2 ans, 90 % chez les 2 à 14 ans, de 24 % chez les adultes âgés de 15 à 64 ans et de 15 % après 65 ans. En 2015, les IIP liées à des sérotypes non couverts par le VPC13 représentaient respectivement 72 % et 71 % des cas chez les sujets âgés de 15-64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus. Au sein de ces sérotypes non couverts par le vaccin VPC13, respectivement 60 % et 57 % étaient couverts par le vaccin VPP23.

En 2015 par rapport à 2014, les données d'Epibac [1] ont montré une légère augmentation, à la limite de la significativité, de l'incidence des IIP de 8,5 cas (IC95% [8,4-8,7]) à 8,8 cas (IC95% [8,7-8,9]). Entre ces deux années, l'incidence des cas non couverts par le vaccin VPC13 a augmenté dans tous les groupes d'âge. En 2015, parmi les souches non couvertes par le VPC13, 58 % étaient des souches couvertes par le VPP23, soit 10 % de plus qu'en 2014. Les évolutions observées entre 2014 (dernière année considérée dans le modèle) et 2015 ne modifient pas les conclusions du modèle.

### ➤ Etude médico-économique

Un modèle de transition statique déterministe a été développé pour simuler les coûts et les impacts épidémiologiques de différentes stratégies de vaccination. Il décrit les transitions dans le temps entre les états de santé vis-à-vis de l'infection à pneumocoque de l'ensemble de la population adulte française, stratifiée par âges et groupes de risque.

Pour faire fonctionner le modèle, ont été prises en compte comme références les données épidémiologiques de 2014 (seules disponibles dans leur complétude à la fin de l'année 2015), et les estimations de l'efficacité des vaccins issues de la littérature.

#### *Données épidémiologiques*

Elles proviennent des données de surveillance de routine, d'études publiées ou dont les auteurs ont accepté de nous communiquer les résultats ou d'estimations produites par Santé publique France.

L'incidence et le nombre de cas par an des infections invasives à pneumocoque (bactériémies et méningites à pneumocoque) en population générale sont issus des données du réseau Epibac entre 2010 à 2014 [1]. La répartition de ces cas parmi les sujets des trois groupes à risque a été faite sur la base des données de l'étude de Lepoutre et al. « Surveillance des infections invasives à pneumocoques chez l'adulte, SIIPA » [11].

L'incidence des pneumopathies à pneumocoque non bactériémiques hospitalisées a été estimée en utilisant le ratio des pneumopathies à pneumocoque non bactériémiques/bactériémiques de l'étude de Said et al. [12]. Le même ratio a été appliqué dans chaque strate d'âge et de niveau de risque.

L'incidence des pneumopathies à pneumocoque communautaire a été estimée sur la base des données de l'étude de Personne [13]. Les données de l'étude de Shea [14] ont permis d'estimer cette incidence selon le niveau de risque.

Les données sérotypiques ont été fournies par le Centre national de référence des pneumocoques.

La mortalité des infections à pneumocoque a été estimée à partir des données de trois études françaises récentes : l'étude SIIPA, portant sur les infections invasives à pneumocoque chez l'adulte hors méningites [11], l'étude CAPA sur les pneumopathies (toutes causes) prises en charge en médecine générale de Partouche et al. [15], et l'étude PNEUMOCOST portant sur l'évolution des pneumopathies à pneumocoque hospitalisées et comportant un suivi post-hospitalisation.

Différents scénarios ont été considérés quant à l'évolution future de l'incidence des infections à pneumocoque et de leur couverture sérotypique.

Toutes les valeurs des paramètres utilisées dans le domaine sont détaillées dans le rapport et ses annexes.

### ***Estimation de l'efficacité vaccinale***

#### **Pour le vaccin VPP23**

Les estimations retenues ont pris en compte les méta-analyses publiées concernant l'efficacité du VPP23 sur les IIP et les PP non bactériémiques.

- Concernant l'efficacité contre les IIP des personnes  $\geq 65$  ans, les valeurs retenues se sont principalement appuyées sur l'étude anglaise d'Andrews et coll. [8] publiée en 2012 : la rigueur de la méthodologie utilisée (test-négative design), le contexte épidémiologique voisin et la disponibilité d'estimations stratifiées sur le niveau de risque, le délai depuis la vaccination et l'âge justifient ce choix. Les valeurs se situent entre 60 et 65 %. L'efficacité a été considérée nulle pour les sujets vaccinés à partir de 85 ans, chez les sujets immunodéprimés quel que soit l'âge, ainsi que chez les sujets à risque moyen et élevé, au-delà de cinq ans après la vaccination.
- Concernant l'efficacité du vaccin contre les pneumonies communautaires à pneumocoque non bactériémiques, deux valeurs ont été utilisées dans le modèle : 0 % et 30 %. Cependant, la valeur de 30 % a été considérée comme la plus plausible. Cette conclusion a été renforcée par deux publications intervenues début 2017, d'une part la méta-analyse du STIKO [9], d'autre part l'étude de Suzuki et al. [10] suivant une méthodologie proche de celle d'Andrews. Des durées de protection analogues à celles considérées pour les formes invasives ont été considérées.

#### **Pour le vaccin VPC13**

Les estimations retenues proviennent de l'étude CAPITA. Cependant, cette étude n'incluait pas de sujets à haut risque. Pour ces derniers, les réductions de l'efficacité vaccinale par rapport aux sujets non immunodéprimés mises en évidence dans l'étude de Mangen et coll. [16] ont été appliquées (22 % et 35 % respectivement pour les infections invasives et les pneumonies à pneumocoque de sérotype vaccinal). Les valeurs retenues pour l'évolution de la protection dans le temps sont issues des données des études de Mangen et de Van Hoek : maintien du niveau initial de protection pendant cinq ans puis diminution de la protection selon une fonction logistique conduisant à une protection réduite de moitié au bout de treize ans.

### ***Estimation de la couverture vaccinale***

La CV des sujets à risque ciblés par la vaccination VPP23 a été estimée à 20 % sur la base d'une analyse des études publiées en France. En l'absence de données disponibles, la CV du VPC13 dans la population des sujets à risque très élevée a été considérée comme identique à celle du VPP23 soit 20 %.

### ***Stratégies de vaccination envisagées***

Les stratégies suivantes ont été envisagées :

- Stratégie 0 (SC0 = situation actuelle) : vaccination des sujets à risque de 18 à 84 ans (VPP23 pour les immunocompétents ; VPP23 + VPC13 pour les immunodéprimés).
- SC1 : VPC13 pour les personnes de 65 à 84 ans, quel que soit le niveau de risque.

- SC2 : VPP23 pour les personnes de 65 à 84 ans quel que soit le niveau de risque.
- SC3 : VPP23 et VPC13 pour les personnes âgées de 65 à 84 ans quel que soit le niveau de risque (SC1 + SC2).
- SC4 : Vaccination de tous les adultes (18 à 84 ans) à risque moyen par le VPC13.
- SC5 : Vaccination de tous les adultes (18 à 84 ans) à risque moyen par VPP23 + VPC13.
- SC6 : Vaccination de tous les adultes (18 à 84 ans) à risque moyen et des personnes de 65 à 84 ans quel que soit le niveau de risque par VPC13 + VPP23 (SC 3 + SC5).

Aucune stratégie n'a inclus les personnes âgées de 85 ans et plus, en l'absence de données d'efficacité dans cette tranche d'âge pour les deux vaccins considérés.

Les stratégies 1 à 6 sont des stratégies incrémentales qui incluent la stratégie 0 : dans les groupes d'âge et de risque où la stratégie testée ne comportait pas de différence par rapport à la situation actuelle, cette dernière était maintenue. Les stratégies ont été introduites sur dix ans et la population suivie jusqu'au décès des sujets de la dernière cohorte vaccinée.

Les trois premières années, pour chacune de ces stratégies, une phase de rattrapage a été modélisée : la couverture augmenterait de 20 % par an jusqu'à 60 % dans tout le groupe d'âge puis la couverture est maintenue constante dans le temps (en d'autres termes, à partir de la 4<sup>ème</sup> année, seule la nouvelle cohorte entrant dans la tranche d'âge considérée est vaccinée).

### **Structure du modèle**

Le modèle a pris en compte les caractéristiques de chaque vaccin (efficacité, durée de protection), l'épidémiologie des infections à pneumocoque (incidence et sévérité des IIP et des pneumopathies communautaires), les données d'évolution des sérotypes intégrant l'impact de la vaccination des nourrissons par le VPC13. Ces données ont été différenciées selon l'âge et le niveau de risque. Des données sur le coût de la vaccination et la prise en charge des pathologies ainsi que sur la qualité de vie (années de vie ajustées sur la qualité [QALY]) ont été prises en compte dans le modèle pour y intégrer la dimension économique. Certains paramètres ont été estimés par des experts au sein du groupe de travail du HCSP.

Les résultats ont été présentés en termes d'impact épidémiologique et de ratio coût-efficacité incrémental (RCEI). Deux hypothèses quant à l'efficacité du vaccin VPP23 contre les pneumopathies communautaires ont été considérées : 0 % et 30 %. Les résultats ci-dessous correspondent à l'hypothèse de 30 %, considérée par le groupe de travail comme la plus vraisemblable au vu de l'ensemble de la littérature disponible sur le sujet.

### **Résultats**

Pour 2017, le modèle estime à 320 le nombre de méningites, à 71 242 le nombre de pneumonies traitées en ambulatoire et à 14 743 le nombre d'hospitalisations pour pneumonie, conduisant à environ 1 607 décès et 24 700 QALY perdues par 48 millions de personnes âgées de 18 à 84 ans. Le coût (actualisé) de la prise en charge de ces pathologies a été estimé à environ 151 millions d'euros. Une part importante de ce fardeau concerne les sujets du groupe à risque moyen (MR) âgés entre 65 et 84 ans (3 190 hospitalisations, 573 décès et 5 179 QALYs perdues estimés dans cette population de 3,6 millions de personnes).

- Le *statu quo* ressort comme la stratégie la plus coût-efficace. Parmi les scénarios de changement, l'amélioration des couvertures vaccinales dans le cadre de la stratégie actuelle constituerait l'option la plus coût-efficace (RCEI de 24 200 €/QALY). Cependant, il est peu vraisemblable que des améliorations substantielles de la couverture puissent être obtenues sans modification des recommandations.
- Les stratégies SC1, SC2 et SC3 de vaccination de l'ensemble des sujets âgés ne sont pas à retenir : elles sont dominées par des stratégies plus efficaces et plus coût-efficace.
- Les stratégies SC4 et SC5 de vaccination des adultes à risque moyen présentent des RCEI acceptables, se situant entre 85 et 100 000 € par QALY gagnée.
- La stratégie suivante en termes de coût-efficacité serait la stratégie SC6 combinant la vaccination des sujets à risque moyen jusqu'à 64 ans avec celle de tous les sujets de 65

ans et plus, mais avec un RCIE significativement plus élevé (environ 156 000 € par QALY gagné). Selon les résultats du modèle, en comparaison avec la situation actuelle, les stratégies SC4 et SC5 permettraient d'éviter chaque année à l'équilibre respectivement 614 et 806 décès.

Ces stratégies sont cependant coûteuses de par la nécessité de vacciner un nombre très important de personnes, en particulier lors de la phase initiale de rattrapage. Les coûts nets (coût du programme de vaccination – économies de traitement réalisées) des stratégies SC4, SC5 et SC6 seraient respectivement d'environ 412, 568 et 1 326 millions d'euros sur les cinq prochaines années.

Pour que la vaccination VPC13 de l'ensemble des sujets de 65 ans et plus devienne le meilleur choix, il faudrait faire l'hypothèse de l'absence d'efficacité du VPP23 sur les PP, d'une réduction de 50 % du prix du VPC13, d'une augmentation du poids des infections sévères à pneumocoque et d'un seuil de C/E acceptable autour de 100 000 €/QALY.

L'analyse a également été effectuée séparément pour chaque groupe à risque, en supposant un seuil de coût-efficacité acceptable de 50 000 € par QALY. Elle montre que :

- La vaccination du groupe à faible risque (LR) avec l'un ou l'autre des vaccins est coût-inefficace, même pour des hypothèses très favorables à la vaccination.
- Dans le groupe des sujets à risque moyen, la vaccination par le VPP23 peut être considérée coût-efficace pour des hypothèses favorables en termes d'incidence des infections à pneumocoque. Pour les sujets entre 18 et 64 ans, le VPC13 est plus intéressant que le VPP23 dans l'hypothèse d'une incidence élevée des infections à pneumocoque et d'une longue durée de protection. Chez les sujets de 65 à 84 ans, au-delà de l'hypothèse d'une longue durée de protection, le prix du VPC13 devrait être fortement réduit pour que la vaccination soit plus intéressante avec le VPC13 autant qu'avec le VPP23.
- La vaccination du groupe à haut risque (HR) avec le vaccin VPC13 est généralement très coût-efficace voire génère des économies, en fonction du prix du vaccin.

Les principaux facteurs influençant les conclusions, tels qu'ils ressortent des analyses de sensibilité, sont la durée de la protection du VPC13 et la protection conférée par ce vaccin chez les sujets à haut risque, deux paramètres largement inconnus. Malgré le peu de données disponibles, le groupe de travail a privilégié l'hypothèse de l'efficacité du VPC13 chez les sujets immunodéprimés. De même, si le niveau réel de la protection conférée par le vaccin VPP23 contre les PP communautaires reste controversé, le groupe de travail a privilégié l'hypothèse d'une efficacité (étayée récemment par l'étude de Suzuki [10]). Les conclusions apparaissent également très sensibles au prix des vaccins : une réduction du prix de chacun d'eux rendrait les stratégies plus coût-efficace. Enfin, les hypothèses faites sur l'évolution future des sérotypes constituent une source d'incertitude quant aux conclusions de l'analyse.

**En conclusion**, l'extension des recommandations actuelles en ajoutant ou substituant le vaccin VPC13 au vaccin VPP23 pour les sujets appartenant aux groupes à risque moyen et élevé s'avère coût-efficace avec les hypothèses faites quant à l'efficacité des vaccins et pour des ratios C/E inférieurs à 100 000 euros par QALY gagné. Les stratégies de vaccination de l'ensemble des sujets de 65 à 84 ans, quel que soit le niveau de risque, n'apparaissent pas pouvoir être retenues sur la base de l'évaluation médico-économique.

## ➤ Les recommandations internationales

La plupart des pays ont adapté les connaissances sur les performances du VPC13 dans la prévention des pneumonies à pneumocoque à leur politique vaccinale antérieure.

- Au Royaume-Uni, le NHS ne recommande que le VPP23 chez les plus de 65 ans en bonne santé : une seule injection est envisagée. Le VPP23 est recommandé aussi pour les patients atteints de pathologie les exposant au risque d'infection à pneumocoque ; chez eux une revaccination est prévue tous les cinq ans.

- Aux Etats-Unis, la vaccination contre le pneumocoque est recommandée par une séquence VPC13-VPP23 chez les personnes âgées de plus de 2 ans ayant des facteurs de risque d'infection à pneumocoque. Les adultes immunodéprimés, aspléniques, ou porteurs d'une brèche ostéo-méningée reçoivent une 2<sup>nd</sup>e dose du VPP23 après cinq ans. Cette même séquence VPC13-VPP23 est également appliquée à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus immunocompétentes. Pour les personnes naïves, le délai recommandé entre VPC13, administré à 65 ans ou au-delà, et VPP23 est d'au moins un an. Pour les personnes ayant reçu une dose de VPP23 après 65 ans, le vaccin VPC13 sera administré avec un délai d'au moins un an. Pour les personnes ayant reçu un vaccin VPP23 avant 65 ans et qui ont 65 ans, le vaccin VPC13 sera administré avec un intervalle minimal de un an et le vaccin VPP23 suivant avec un délai minimal de un an par rapport au VPC13 et de cinq ans par rapport au VPP23 initial [17].
- En Allemagne, la vaccination par le VPP23 de toutes les personnes âgées de 60 ans et plus est recommandée depuis 1998. La couverture vaccinale actuelle est de 30 % entre 65 et 79 ans, d'après l'« étude sur la santé des adultes en Allemagne ». Le STIKO maintient la recommandation de vaccination par le VPP23 seul à l'âge de 60 ans. Il envisage de proposer la revaccination à des intervalles  $\geq 6$  ans [18].
- Les Pays-Bas ne recommandent pas la vaccination anti-pneumococcique chez les adultes âgés. A la suite de l'étude CAPITA, Manden et al. [16], dans un modèle de type Markov, ont évalué les RCEI de la vaccination par le VPC13 à différents âges et dans les groupes à risque. La perspective de vaccination par le VPC13 des 65-74 ans et différentes stratégies de vaccination ont été envisagées (âges, groupes à risque...) et comparées à la situation actuelle tenant compte des hypothétiques effets du programme vaccinal pédiatrique par le vaccin conjugué (VPC10 actuellement en Hollande). Il ressort que la vaccination par le VPC 13 des personnes âgées de 65 à 74 ans serait coût-efficace aux Pays-Bas.
- La Suisse a déconseillé la vaccination par le VPP23 en population générale chez les personnes  $\geq 65$  ans comme dans les groupes à risque chez qui elle recommande l'utilisation du VPC13 depuis 2014.
- A l'instar des Etats-Unis et du Royaume-Uni, de nombreux pays recommandaient la vaccination par le VPP23 à partir de l'âge de 65 ans comme la Belgique, l'Espagne, la Grèce. L'Autriche le recommande à partir de 50 ans, l'Italie à des âges différents suivant les provinces. La plupart des pays recommandent la vaccination des immunodéprimés et des sujets à risque par VPP23  $\pm$  VPC13 suivant des modalités variables. La couverture vaccinale est variable (souvent faible) suivant les pays.

## ➤ **Durée de l'immunité post-vaccinale et revaccination**

### ***Durée de protection à la suite d'une vaccination***

- L'immunogénicité induite par le VPP23 diminue pour ne plus être détectable par la mesure de l'activité opsono-phagocytaire 2 à 6 ans après l'inoculation avec des résultats variables suivant les sérotypes étudiés. Cette évolution est conforme aux données de l'étude d'Andrews qui montre une *effectiveness* de la vaccination des personnes de plus de 65 ans à 65 % à 2 ans, 62 % entre 2 à 5 ans ; au-delà de cinq ans, aucune protection ne semble exister.
- Plusieurs études comparatives ont montré que la production d'anticorps spécifiques des sérotypes vaccinaux des VPC était plus durable que celle produite par le VPP. L'étude CAPITA ne montre pas de réduction significative de l'efficacité vaccinale jusqu'au-delà de quatre ans suivant la vaccination.

**Revaccination et hypo-réactivité [18 ; 19]**

Chez une personne déjà vaccinée récemment par le VPP23, un mois après une **nouvelle injection du VPP**, le titre des anticorps (Ac) est inférieur au titre obtenu un mois après la primo-vaccination suggérant un phénomène d'hypo-réactivité ; mais, 6 mois après, le titre des Ac est comparable à celui obtenu après la 1<sup>ère</sup> dose. La réponse en Ac est d'autant plus faible que le délai entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>nde</sup> injection du VPP23 est court ; inversement, chez les sujets revaccinés par VPP23 cinq à dix ans après la primovaccination, les titres d'Ac sont supérieurs à ceux des naïfs et sont équivalents ou supérieurs à ceux obtenus après la 1<sup>ère</sup> dose. Musher et al. ont mesuré les Ac opsonisants après une 3<sup>ème</sup> dose chez des patients dont la 2<sup>nde</sup> remontait à plus de dix ans : un mois après, le niveau des Ac était inférieur à celui obtenu après la 2<sup>nde</sup> mais le vieillissement pouvait expliquer cette moindre réponse [19]. Même chez des immunodéprimés (insuffisants rénaux), des résultats satisfaisants sont obtenus 6 à 9 ans après la 1<sup>ère</sup> injection [20].

L'efficacité de la **vaccination par le VPC13** chez des adultes de plus de 70 ans déjà vaccinés par le VPP23 est également amoindrie : la réponse est d'autant plus faible que le délai est plus court (<1 an), mais l'immunogénicité se normalise à distance de la revaccination. Inversement, chez une personne préalablement vaccinée par le VPC, une injection du VPP produit une très bonne immunogénicité et une efficacité confirmée.

Ainsi, l'immunité protectrice consécutive à une injection du VPP23 ne semble pas dépasser cinq ans. Celle du VPC13 est plus intense et plus durable pour la plupart des sérotypes. Après une injection du VPP23, il paraît nécessaire d'observer un délai de 6 mois à 1 an avant l'injection du VPC13. Un délai de cinq ans avant une seconde injection du VPP23 peut être ménagé sans réduction importante de l'immunité protectrice.

**➤ Données de tolérance**

La tolérance de l'un et l'autre de ces deux vaccins est bonne autant que permettent d'en juger les études figurant dans le dossier préalable à la commercialisation et les données de la vaccinovigilance. Il est seulement signalé des manifestations inflammatoires locales et générales (fièvre, céphalées, myalgies) modérées et transitoires avec une fréquence faible.

Le risque paraît plus important lors de revaccinations [18]. Dix études ont comparé la fréquence des EI consécutifs à la 1<sup>ère</sup> et à la 2<sup>nde</sup> vaccination par VPP23 recherchés par un suivi quotidien de 14 jours. La fièvre et les recours médicaux ne sont pas plus fréquents après la 2<sup>nde</sup> inoculation qu'après la 1<sup>ère</sup> ; céphalées, malaises, myalgies, arthralgies, douleur au site d'injection pouvant aller jusqu'à une impotence relative du bras sont signalés avec une fréquence plus élevée après une 2<sup>nde</sup> injection. Une stratification en fonction du délai entre les 2 inoculations montre que la fréquence des EI est plus élevée après la 2<sup>nde</sup> injection qu'après la 1<sup>ère</sup> lorsque l'intervalle est inférieur à cinq ans. Après un intervalle de plus de cinq ans, on n'observe pas de différence significative entre la seconde et la première dose. Il n'est pas signalé d'augmentation de l'incidence des EI à la suite d'injections ultérieures (3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup>).

Ainsi, dans la perspective d'une revaccination par le vaccin VPP23, il est justifié de respecter un intervalle de cinq ans après l'injection d'une dose de VPP23 pour réduire le risque d'EI.

**Au total**

- Les données de l'étude CAPITA permettent de préciser l'« effectiveness » du vaccin VPC13 vis-à-vis des pneumonies à pneumocoque chez les personnes âgées de plus de 65 ans en population générale.
- Par ailleurs, plusieurs méta-analyses ou études récentes confirment l'efficacité du VPP23 vis-à-vis des IIP et sont en faveur d'une efficacité dans la prévention des PP. L'utilisation conjointe des deux vaccins (telle qu'elle est recommandée pour les immunodéprimés) permet de cumuler le bénéfice de l'activité intrinsèque supérieure du VPC vis-à-vis des 13 sérotypes contenus dans son spectre et celui de la couverture sérotypique plus large du VPP23.

- La couverture vaccinale des adultes visés par les recommandations est faible ( $\leq 20\%$ ). Depuis 2010, l'épidémiologie des IP chez l'adulte a bénéficié de l'effet de groupe induit par la vaccination généralisée des nourrissons par le VPC13 avec une couverture vaccinale élevée : on constate en France en 2015 - comparé à la période 2008-2009 (dernières années de l'utilisation du VPC7) - une réduction de l'incidence des IIP de 43 % chez les personnes âgées de 15 à 64 ans et de 38 % chez les personnes âgées de plus de 64 ans. En 2015, les IIP liées à des sérotypes non couverts par le VPC13 représentaient respectivement 72 % et 71 % des cas chez les sujets âgés de 15-64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus. Au sein de ces sérotypes non couverts par le vaccin VPC13, respectivement 60 % et 57 % étaient couverts par le vaccin VPP23.
- Dans un modèle médico-économique, il a été fait une estimation de différentes stratégies d'utilisation des vaccins VPC13 et du VPP23 dans la population adulte française, en fonction de l'âge et de l'appartenance à un groupe à risque, prenant en compte les données épidémiologiques actuelles et leurs projections. L'ajout aux recommandations actuelles (vaccination des personnes à haut risque par VPC13 et VPP23 et des adultes à risque moyen par VPP23) de nouvelles stratégies a été envisagé. Les stratégies nouvelles testées étaient la vaccination de l'ensemble des sujets de 65-84 ans avec l'un des deux vaccins ou une combinaison des deux, la vaccination des sujets de 18 à 84 ans à risque moyen par le VPC13 ou une combinaison des deux vaccins, ainsi que la vaccination des adultes à risque moyen combinée à la vaccination de l'ensemble des sujets de 65-84 ans.

Les principales conclusions de ce travail de modélisation ont été les suivantes :

- L'amélioration des couvertures vaccinales dans l'application des recommandations actuelles est la stratégie la plus coût-efficace, mais elle est insuffisamment mise en œuvre ; une amélioration apparaît peu probable sans modification.
- Les stratégies de généralisation de la vaccination aux sujets âgés de 65 à 84 ans présentent des rapports coût-efficacité très élevés.
- L'extension des recommandations actuelles en ajoutant ou substituant le vaccin VPC13 au vaccin VPP23 pour les sujets appartenant aux groupes à risque moyen et élevé, présente des rapports coût-efficacité acceptables.
- Si les couvertures vaccinales des sujets ciblés atteignaient 60 %, les stratégies de vaccination des adultes à risque moyen par le vaccin VPC13 ou une combinaison des deux vaccins permettraient d'éviter chaque année, à l'équilibre, respectivement environ 600 et 800 décès supplémentaires en comparaison avec la situation actuelle.
- Les choix des vaccins (l'un ou l'autre ou une combinaison des deux) pour les stratégies de vaccination des sujets à risque moyen sont très dépendants des hypothèses faites quant à certains paramètres - aujourd'hui peu documentés - sur l'efficacité et la durée de protection de chacun des deux vaccins.
- La stratégie vaccinale vis-à-vis des personnes à haut risque d'infection à pneumocoque (VPC13 suivi de VPP23) n'est pas remise en question : **elle se justifie par une meilleure réponse au vaccin conjugué dans la population cible et la nécessité d'élargir la couverture sérotypique.** Étendre cette stratégie aux personnes à risque intermédiaire présente l'avantage de la simplicité permettant d'espérer une meilleure compréhension et une meilleure acceptabilité par les professionnels de santé, et, à terme, une meilleure couverture vaccinale.
- L'immunité protectrice n'est plus suffisante au-delà de cinq ans après le VPP23. Il n'existe pas de données épidémiologiques démontrant l'efficacité des revaccinations par ce vaccin ; toutefois, il semble difficile de ne pas en proposer, notamment pour les personnes vaccinées jeunes. Une revaccination avec un délai inférieur à cinq ans ne semble pas acceptable pour des raisons de tolérance ; mais, **avec un délai de plus de cinq ans après une vaccination par VPP23, une revaccination par VPP23 peut être**

**proposée.** La nécessité de revaccinations ultérieures devra être considérée si des études d'efficacité le justifient.

## **En conséquence,**

Dans l'objectif d'obtenir une réduction de la fréquence des pneumonies et des infections invasives à pneumocoque, et en cohérence avec les recommandations antérieures, **le HCSP étend aux adultes de tous âges non immunodéprimés à risque élevé d'infections invasives et de pneumonies les recommandations existant depuis 2013 pour les adultes immunodéprimés.**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

- **La vaccination de tous les adultes non immunodéprimés dits à risque, porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque :**
  - **Insuffisance respiratoire chronique : bronchopneumopathie obstructive, emphysème,**
  - **Insuffisances cardiaques chroniques et cardiopathies cyanogènes**
  - **Asthmes sévères sous traitement continu,**
  - **Insuffisance rénale,**
  - **Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non,**
  - **Diabète non équilibré par le simple régime,**
  - **Brèche ostéo-méningée ou implant cochléaire (NB : concerne également les candidats à une implantation).**
- **La vaccination des patients Immunodéprimés :**
  - **Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytaires majeurs),**
  - **Patients atteints de déficits immunitaires héréditaires,**
  - **Patients infectés par le VIH quel que soit le statut immunologique,**
  - **Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,**
  - **Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide,**
  - **Greffés de cellules souches hématopoïétiques,**
  - **Patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et/ou corticothérapie pour maladie auto-immune ou inflammatoire chronique,**
  - **Patients atteints de syndrome néphrotique.**
- **Suivant les dispositions suivantes :**
  - **Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de VPC 13, suivie d'une dose de VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines.**
  - **Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection du VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de un an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date de l'injection précédente du VPP23.**
  - **Les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13-VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure.**

La CSMT a tenu séance le 10 mars 2017 : 9 membres qualifiés sur 13 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

## Références

- 1) Epibac 2016 : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>.
- 2) Haut Conseil de santé publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. 25 avril 2013. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355> (consulté le 6 avril 2017).
- 3) Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *New Engl J Med*. 2015;372:1114-25;
- 4) Van Werkhoven CH, Huijts SM, Belkenhaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. The impact of age on the efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1835-8.
- 5) Patterson S, Webber C, Patton M, Drews W, Huijts SM et al. Post hoc assessment of duration of protection in CAPITA. *Trials in Vaccinology* 2016 ; 5: 92-6.
- 6) Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (review). *The Cochrane Collaboration*. *The Cochrane Library* 2008 Jan 23;(1):CD000422. doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub2
- 7) Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrew RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31;(1):CD000422. doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
- 8) Andrews NJ, Waight PA, George RC, Stack MC, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal vaccines against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012 ; 30 : 6802-8.
- 9) Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PP23) against pneumococcal disease in the elderly : systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017. 12(1): e0 169368. doi:10.1371/journal. Pone.0169368.
- 10) Suzuki M, Gopal B, Ishifuji T, Yasunami M, et al. Serotype specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older : a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Mar;17(3):313-321. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30049-X. Epub 2017 Jan 24.
- 11) Lepoutre A. Mortalité intra-hospitalière des infections invasives à pneumocoques chez l'adulte (hors méningites). Source : Etude "Surveillance des infections invasives à pneumocoque chez l'adulte, SIIPA", Oct 2012-June 2015 (Unpublished data).
- 12) Saïd MA, Johnson HL, Nomyane KA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013; 8 (4) e 60273.
- 13) Personne V, Chevalier J, Buffet du Vaure C, Partouche H et al. Cost evaluation of community acquired pneumonia in primary care. *Vaccine* 2016; 34: 2275-80.
- 14) Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1(1) ofu024.
- 15) Partouche H, Buffet de Vaure C, Personne V, Le Cossec C et al. Suspected community-acquired pneumonia in an ambulatory setting (CAPA). A french prospective observational study cohort study in general practice. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015 Mar 12;25:15010. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.10
- 16) Mangen MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Europ resp J*. 2015;46:1407-16.

- 17) Kobayashi M & al. Intervals between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2015 ; 64 : 944-7.
- 18) Falkenhorst G, Remscmidt C, Harder T, Wichmann O, Glodny S, Hummers-Pradier E, Ledig T, Bogdan C. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommended for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2016. 59: 1623–57. DOI 10.1007//s00103-016-2466-9.
- 19) Musher DN, Manoff SB, Mac Fertridge RD et al. Antibody persistence 10 years after first and second dose of 23-valent pneumococcal vaccine and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccine* 2011; 7: 919-28.
- 20) O'Brien KL, Hachman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines : is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 597-606.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles

Le 10 mars 2017

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)