



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 décembre 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de cinq ans par arrêté du 20 décembre 2002 (JO du 26 décembre 2002)

PREVENAR 0,5 ml, suspension injectable
vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé
Boîte de 1 (flacon avec 1 seringue) (CIP : 356 818-4)
Boîte de 1 (seringue pré-remplie) (CIP : 359 480-4)

Laboratoire WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

Polyoside pneumococcique sérotype 4*
Polyoside pneumococcique sérotype 6B*
Polyoside pneumococcique sérotype 9V*
Polyoside pneumococcique sérotype 14*
Oligoside pneumococcique sérotype 18C*
Polyoside pneumococcique sérotype 19F*
Polyoside pneumococcique sérotype 23F*

*conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇ et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 mg)

Code ATC (2008) : J07AL02

Liste I

Date de l'AMM initiale (procédure centralisée) : 2 février 2001 - rectificatif du 27 février 2007

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Pièce annexe :

Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - Section des Maladies Transmissibles-relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué PREVENAR (Séance du 19 mai 2006)

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Polyoside pneumococcique sérotype 4*
Polyoside pneumococcique sérotype 6B*
Polyoside pneumococcique sérotype 9V*
Polyoside pneumococcique sérotype 14*
Oligoside pneumococcique sérotype 18C*
Polyoside pneumococcique sérotype 19F*
Polyoside pneumococcique sérotype 23F*

*conjugué à la protéine vectrice (CRM 197) et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 mg).

1.2. Indication

« Immunisation active contre les maladies invasives (comprenant septicémie, méningite, pneumonie bactériémique, bactériémie) causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23 F de *Streptococcus pneumoniae* chez :

- les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 2 mois à 2 ans,
- les enfants âgés de 2 à 5 ans non précédemment vaccinés (voir rubrique 4.4 du RCP pour les sujets à haut risque).

Concernant le nombre de doses à administrer en fonction des classes d'âge, voir rubrique 4.2. du RCP.

PREVENAR doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques ainsi que de l'impact des infections invasives à pneumocoque en fonction des classes d'âge (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP). »

1.3. Posologie

« Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les jeunes enfants.

Nourrissons âgés de 2 à 6 mois : trois doses, de 0,5 ml chacune, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une quatrième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.

Enfants non vaccinés :

Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.

Enfants âgés de 12 à 23 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses.

Enfants âgés de 24 mois à 5 ans : une seule dose.

L'utilité d'une dose de rappel à la suite de ces schémas vaccinaux n'a pas été établie.

Schémas vaccinaux :

Les schémas vaccinaux doivent suivre les recommandations officielles. »

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission de la Transparence du 21 novembre 2001

La commission se range à l'avis du Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France (séance du 14 septembre 2001) qui avait émis l'avis suivant :

« La généralisation de la vaccination anti-pneumococcique par le vaccin conjugué heptavalent chez tous les enfants de moins de 2 ans ne peut pas actuellement être recommandée. »

Avis de la Commission de la Transparence du 24 avril 2002

« Compte tenu,

- de la gravité des infections invasives à pneumocoques,
- du niveau d'efficacité de PREVENAR dans la prévention des bactériémies, septicémies, méningites, et pneumonies bactériémiques causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23 F de *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 2 mois à 2 ans
- de l'absence d'alternative disponible

ce vaccin constitue une avancée majeure dans la prévention de ces infections. »

Avis de la Commission de la Transparence du 13 décembre 2006

« PREVENAR conserve l'apport thérapeutique majeur reconnu par la Commission de la Transparence le 24 avril 2002 dans la prévention des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23 F) dans le cadre de l'extension des recommandations vaccinales de la population à l'ensemble des enfants de 2 mois à 2 ans, aux enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans, chez les enfants définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque et chez les enfants candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaire ».

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2008

J	:	Anti-infectieux
07	:	Vaccins
A	:	Vaccins bactériens
L	:	Vaccins antipneumococques
02	:	Pneumococcus purifié polysaccharides antigène conjugué

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Aucun vaccin n'est directement comparable

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a présenté de nombreuses données de suivi épidémiologique qui ont été prises en compte par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France dans sa séance du 19 mai 2006 dans l'avis relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans (cf annexe).

En complément des données analysées dans cet avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, le laboratoire a présenté, pour l'année 2005-2006, des nouvelles données issues d'un observatoire du portage rhinopharyngé du pneumocoque qui avait pour objectif l'évaluation de l'impact du vaccin sur le portage rhinopharyngé (distribution des sérotypes pneumococciques et résistance aux antibiotiques). Les prélèvements rhinopharyngés étaient obtenus chez des nourrissons ayant une otite moyenne aiguë.

Pour l'année 2005-2006, il a été observé une diminution du portage global du pneumocoque, du portage des sérotypes vaccinaux et une augmentation du portage des sérotypes non vaccinaux.

Ainsi, depuis septembre 2001 jusqu'à juin 2006, 103 pédiatres ont inclus 3291 nourrissons ayant une otite moyenne aiguë :

- La proportion des enfants vaccinés par PREVENAR a augmenté de 2001 à 2005-2006 : 8,2% avaient reçu au moins 1 dose en 2001, 19,9% en 2002, 61,4% en 2003, 83,2% en 2004 et 91,5% en 2005-2006.
- L'usage des antibiotiques dans les 3 mois précédant le prélèvement rhinopharyngé a diminué de 2001 à 2005-2006 : 51,8% en 2001, 43,1% en 2004 et 38,5% en 2005-2006.
- Le portage du pneumocoque a diminué progressivement d'année en année, de 71,1% en 2001, 59,6% en 2004, à 62,1% en 2005-2006.
- La résistance des souches à la pénicilline concernait 15% de souches en 2001, 6% en 2004 et elle ne représentait plus que 2,7% en 2005-2006.

Il a existé de plus en France une démarche nationale concomitante aboutissant à une diminution de la consommation des antibiotiques entre 2001-2002 et 2004-2005.

Par ailleurs, les résultats de la cohorte de suivi pharmaco-épidémiologique COPEPREV demandée par la Direction Générale de la Santé, qui avait pour objectif de documenter à grande échelle les conséquences de la vaccination en termes de tolérance et d'impact sur les infections invasives à pneumocoque, ne sont pas disponibles dans la mesure où cette étude n'a pas été réalisée, l'étude de faisabilité ayant montré des difficultés dans le recueil de données.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (CMA aout 2008), il a été observé 2,1 millions de prescriptions de PREVENAR.

Le taux de couverture vaccinal par PREVENAR n'est pas particulièrement élevé. En effet, la proportion d'enfants qui a reçu une primo-vaccination complète, estimée à 44 % au premier trimestre 2006, était de 56 % au premier trimestre 2007 lors de deux enquêtes réalisées sur un échantillon d'enfants de 6 à 12 mois¹.

¹ Gaudelus J, Cohen R, Hovart J. Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2007. Comparaison avec les années précédentes et les autres vaccins pédiatriques : analyse des carnets de santé. Médecine et Enfance, Juin 2007, 1-4.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Ce vaccin prévient des infections graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué répond à des objectifs de santé publique.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport immunogénicité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il n'existe pas d'alternative avant l'âge de 2 ans.

Le service médical rendu par ce vaccin est important.

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux selon les recommandations du calendrier vaccinal actuellement en vigueur.

6.2.1 Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.2.2 Taux de remboursement : 65%.

ANNEXE :

Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France

(Section maladies transmissibles)

**relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans
(Séance du 19 mai 2006)**

CONSIDERANT D'UNE PART :

- **Les données de la littérature sur les conséquences de la vaccination des enfants de moins de 2 ans aux États-Unis à la fin de l'année 2003²**

Les données du réseau ABC (Active Bacterial Core Surveillance) qui concernent 16 à 18 millions de personnes, le vaccin anti-pneumococcique conjugué étant recommandé depuis l'année 2000 chez tous les enfants de moins de 2 ans aux États-Unis (selon un schéma vaccinal 2, 4, 6 mois et rappel 12-15 mois), montrent que le taux de couverture vaccinale (3 doses) chez les enfants américains, rapporté par le NIS (National Immunization Survey) et chez les enfants de deux ans à moins de cinq ans définis comme à haut risque d'IIP³ (selon un schéma à 2 injections à 2 mois d'intervalle) est de 68,1 % ;

A la suite de la mise en oeuvre de la vaccination aux États-Unis, on observe de 1998-1999 à 2003 que :

- chez les enfants de moins de 5 ans, l'incidence annuelle des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal a baissé de 94 % (IC95 % = 92 %-96 %) passant de 80 cas pour 100 000 à 4,6 cas pour 100 000. L'incidence de la totalité des infections invasives (sérotypes vaccinaux et sérotypes non vaccinaux) a baissé de 75 % (IC 95 % = 72 %-78 %) de 96,7 p 100 000 à 23,9 p 100 000 ;
- dans la population qui n'est pas la cible vaccinale (sujets âgés de plus de 5 ans), le taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) de sérotype vaccinal a diminué également de 62 % (IC95 % = 59 %-66 %) de 1998-1999 à 2003 et le taux de réduction le plus important a été observé chez les sujets âgés de plus de 65 ans (de 33,6 p 100 000 en 1998-1999 à 11,9 p 100 000 en 2003) ;

L'incidence totale des IIP a diminué de 29 % (IC 95 % = 25 %-33 %). Là encore le taux de réduction le plus important a été observé chez les plus de 65 ans (de 60,1 p 100 000 en 1998-1999 à 41,7 p 100 000 en 2003) ;

Dans le même temps, l'incidence des infections invasives dues aux 16 sérotypes inclus dans le vaccin polysaccharidique 23 valent et non contenus dans le vaccin anti-pneumococcique conjugué a augmenté de 11 % (IC 95 % = 3 %-21 %) de 1998-1999 à 2003 chez les sujets âgés de 5 ans et plus ;

- A partir de ces données, une estimation du nombre de cas évités sur le territoire des États-Unis donne les chiffres suivants : 29 599 d'IIP de sérotype vaccinal (IIPSV) ont été prévenus en 2003 par rapport à 1998-1999, soit 72 % des cas d'IIPSV et la majorité (69 %) des cas prévenus sont dus à l'effet indirect du vaccin ;
- Dans le même temps, l'incidence des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux a augmenté chez les enfants âgés de moins de 5 ans et chez les adultes âgés de 40 ans ou plus avec un total estimé à 4 721 cas supplémentaires en 2003 par rapport à 1998-1999 soit une augmentation de + 20 % des cas d'IIP de sérotypes non vaccinaux.

² Centers for Disease Control and prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive Pneumococcal disease. United States, 1998-2003. MMWR, 2005, 54, n°36.

³ Centers for Disease Control and prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR, 2000, 49, n°RR-9.

En tenant compte de cette dernière donnée, le nombre d'IIP prévenues a été de 24 878, ce qui représente une diminution de 38 % de l'ensemble des cas d'IIP tous âges confondus ;

- Le taux des infections invasives dues à des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline et non sensible à de multiples antibiotiques est passé aux USA par un pic en 1999 et a ensuite diminué en 2004 de 6,3 à 2,4 pour 100 000 (diminution de 57 % IC 95 % 55-58 %) et de 4,1 à 1,7 pour 100 000 (diminution de 59 %, IC 95 % = 58-60 %) respectivement. Chez les enfants de moins de 2 ans, l'incidence des infections invasives due à des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est passée de 70,3 à 13,1 pour 100 000 (diminution de 81 % IC 95 % = 80-82 %). Chez les sujets de 65 ans et plus, l'incidence des infections invasives due à des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est passée de 16,4 à 8,4 pour 100 000 (diminution de 49 %). On note par ailleurs une augmentation des infections invasives dues au sérotype 19A (sérotype non inclus dans le vaccin) qui passe de 2,0 à 8,3 pour 100 000 chez les enfants âgés de moins de 2 ans⁴.

- **Les conséquences de la vaccination sur le portage et la résistance aux antibiotiques en France**

Les données de surveillance du portage rhinopharyngé du pneumocoque chez les nourrissons ayant une otite moyenne aiguë par ACTIV⁵ montrent sur la période de 2001 à 2004 une diminution du portage global, une diminution du portage des sérotypes vaccinaux (sauf 19A), et une augmentation du portage des sérotypes non vaccinaux⁶ ;

Lorsqu'on compare dans cette population les enfants vaccinés (ayant reçu au moins 1 dose de vaccin) et non vaccinés, il existe dans la population vaccinée une fréquence de portage global qui est inférieure à celle de la population non vaccinée, 57 % vs 71 % ;

La diminution du portage de pneumocoque chez les enfants vaccinés par rapport aux enfants non vaccinés a été d'autant plus importante que les enfants avaient eu un rappel (62 % dans la population vaccinée sans rappel, 71 % dans la population non vaccinée) ;

Une diminution du portage des souches de sensibilité diminuée ou résistantes à la pénicilline a été notée dans la population d'enfants vaccinés, d'autant plus nette qu'une dose de rappel avait été effectuée ;

Il a existé de plus en France une démarche nationale concomitante aboutissant à une diminution de la consommation d'antibiotiques entre 2001-2002 et 2004-2005 ;

Le risque de porter un pneumocoque de sensibilité diminuée ou résistant à la pénicilline a été significativement plus bas dans la population vaccinée. L'action du vaccin est additive avec celle d'une moindre prescription des antibiotiques⁷ ;

Ces résultats sont à rapprocher d'autres études qui ont montré que le vaccin anti-pneumococcique conjugué réduit le portage nasopharyngé des souches de pneumocoque de sérotype vaccinal^{8,9}. Ces

⁴ Kyaw MH et al, Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant streptococcus pneumoniae - New Engl J Med 2006, 354, 1455-63.

⁵ Cohen R. et col. 23rd annual meeting of ESPID, may 18-20 2005, abstract 14.

⁶ Depuis septembre 2001 jusqu'à juin 2005, 95 pédiatres ont inclus 2 532 patients, la proportion des enfants vaccinés par 7VPnC augmente de 2001 à 2004: 8,2 % avaient reçu au moins 1 dose en 2001, 19,9 % en 2002, 61,4 % en 2003 et 83,2 % en 2004. L'usage des antibiotiques dans les 3 mois précédant le prélèvement diminue de 2001 à 2004 : 51,8 % à 43,1 % (p<0,0005). Le portage du pneumocoque diminue progressivement d'année en année, de 71,1 % en 2001 à 59,6 % en 2004 (p<0,0001), ainsi que la résistance des souches à la pénicilline (15 % de souches résistantes en 2001, 6 % en 2004).

⁷ Le risque de porter un pneumocoque résistant à la pénicilline est de 4 % (IC95 % = 3 %-6 %) dans la population vaccinée n'ayant pas reçu d'antibiotiques dans les 3 derniers mois, de 15 % dans la population non vaccinée ayant reçu un ou des antibiotiques dans les 3 mois précédents, alors qu'il est de 8 % dans la population ayant reçu au moins une dose de vaccin et des antibiotiques et de 10 % dans la population non vaccinée n'ayant pas reçu d'antibiotique.

⁸ Cicon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of Streptococcus pneumoniae among their younger siblings. Pediatr Infect Dis J 2003, 22, 524-32.

souches étant responsables en majorité de la résistance aux antibiotiques, le vaccin peut contribuer à la diminution de la prévalence des souches de sensibilité diminuée aux antibiotiques ;

- **Les conséquences de la vaccination sur le portage et les infections invasives chez les personnes de plus de 65 ans¹⁰** par un effet protecteur indirect de la vaccination des enfants du fait de l'immunité de groupe ;
- **L'estimation de l'impact de la recommandation de vaccination généralisée des enfants de moins de 2 ans en France effectuée par l'InVS à partir des données des CDC² et de la situation française avant l'introduction de la vaccination¹¹** qui montre que :
 - En considérant que la couverture vaccinale serait identique en France à celle observée aux Etats-Unis soit de 68 % au bout de 3 ans, et que l'effet de la vaccination sur les cas dus à des souches de sérotype vaccinal, non vaccinal et apparenté suivrait la même évolution que celle observée pour ces trois groupes de cas aux Etats-Unis : le nombre de cas de méningite à pneumocoque évités par an chez les enfants de moins de 5 ans, trois ans après une vaccination généralisée des enfants de moins de 2 ans, serait de 78 (48 %), celle des bactériémies à pneumocoque évitées de 282 (51 %), le nombre de décès évités de 16 et de séquelles évitées de 23, pour un nombre d'enfants ayant reçu 3 doses de vaccin estimé à 544 000 chaque année (68 % de 800 000)¹² ;
 - Chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes, il est estimé que 1 089 (21 %) cas d'infections invasives à pneumocoque pourraient être évités par an au bout de 3 ans par le bénéfice indirect de la recommandation de vaccination généralisée des enfants de moins de 2 ans ;
- **Les caractéristiques de la population présentant une méningite à pneumocoque¹³**

L'observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant du GPIP-ACTIV¹⁴ a observé que parmi les enfants présentant une méningite à pneumocoque entre 2001 et 2005, 93,6 % des enfants de moins de 2 ans n'avaient aucun facteur de risque médical et que 26,5 % des enfants de plus de 2 ans avaient au moins un facteur de risque médical ;

Concernant les facteurs environnementaux tels qu'ils ont été définis dans les indications du vaccin anti-pneumococcique conjugué (mode de garde, fratrie, allaitement), il a été retrouvé au moins un de ces facteurs dans 89 % des cas de méningites à pneumocoques, une fréquence qui est similaire à celle observée dans ces tranches d'âge dans les enquêtes menées dans la population générale ;

Le facteur essentiel identifié comme étant un risque de faire une infection invasive à pneumocoque est d'être âgé de moins de 2 ans ;

Par ailleurs, à partir de 2003, l'analyse de la couverture vaccinale des enfants ayant fait une méningite à pneumocoque a montré que 75,5 % n'avaient reçu aucune dose, 17 % avaient reçu au moins une dose, 7 % étaient correctement vaccinés pour l'âge, 0,5 % avaient été complètement vaccinés ;

⁹ Talbot T, Poehling K, Hartert E et al. Reduction in high rates of antibiotic-non susceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2004, 39, 641-8.

¹⁰ Lexau et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2005;294:2043-51.

¹¹ Incidence des infections invasives à pneumocoque : EPIBAC 2000-2002. Sérotypes des souches isolées d'infections invasives en France : CNRP 2001-2002.

¹² Estimation InVS - Février 2006.

¹³ Bingen E, Levy C, De La Rocque F, Bouchrat M, Aujard Y, Cohen R, Groupe de pédiatres et microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Méningites à pneumocoque de l'enfant en France : âge de survenue et facteurs de risques médicaux. Arch Pediatr 2005, 12, 1187-1189.

¹⁴ GPIP-ACTIV : réunit 259 services de pédiatrie, 168 départements de microbiologie, avec une exhaustivité de déclaration des cas de 61 % entre 2001 et 2004.

- **Les données connues de la couverture vaccinale en France**

Les différentes études évoquant le sujet montrent que la couverture vaccinale par le vaccin anti-pneumococcique conjugué est faible et n'a augmenté que lentement jusqu'en 2005^{15,16,17}. La couverture vaccinale semble augmenter depuis et en 2005 plus de 60 % des enfants de moins de 1 an auraient été vaccinés¹² ;

Il est à noter que la proportion d'enfants de moins de 2 ans ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-pneumococcique conjugué est plus élevée parmi ceux qui sont suivis par un pédiatre, elle variait de 60 à 80 % selon les études^{13,18}. La complexité de la formulation des recommandations a pu contribuer à limiter la vaccination des enfants ciblés par ces recommandations ;

- **Les recommandations vaccinales du vaccin anti-pneumococcique conjugué chez l'enfant de moins de 2 ans en Europe**

Alors qu'en 2003 aucun pays européen ne pratiquait une vaccination généralisée des enfants de moins de 2 ans, en février 2006 sept pays européens la recommandent (Luxembourg, Belgique, Autriche, Suisse, Pays-Bas, Norvège et Angleterre) et sept pays (Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, Grèce, Irlande, Suède) ont des recommandations ciblées pour les enfants présentant des facteurs de risques médicaux ;

CONSIDERANT D'AUTRE PART :

- **L'analyse des premières données de suivi des infections invasives à pneumocoque**

- Les données de suivi épidémiologique de l'incidence du nombre de cas

- L'InVS et le réseau EPIBAC¹⁹ observent que le nombre de méningites à pneumocoque survenant chez l'enfant de moins de 2 ans a été estimé à 131 cas par an en 2001 et 2002 à partir d'une étude d'exhaustivité des données d'EPIBAC, du CNR des pneumocoques et de l'observatoire des méningites bactériennes²⁰. A partir des données du réseau EPIBAC, l'incidence des cas de méningites à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans semble stable durant les trois années 2000 à 2002 précédant l'introduction de la vaccination (9,4/100 000) et l'année 2004 (9,3/100 000) suivant l'introduction de la vaccination. L'incidence des bactériémies à pneumocoques semble diminuer entre 2000-2002 et 2004 (de 26/100 000 à 19,5/100 000). Cette évolution et son lien avec l'introduction de la vaccination anti-pneumococcique restent à interpréter avec plus de recul ; l'analyse de cette évolution doit être poursuivie ;

¹⁵ Cohen R, Gaudelus J, Peixoto O. Vaccin antipneumococcique conjugué : estimation de la population cible. Enquête auprès de 1 739 mères. Med et Enf 2005, 25, 237-242.

¹⁶ Données du panel THALES : Avril 2003 : 4 % des enfants de moins de 2 ans ont reçu au moins une dose de vaccin - Octobre 2003 : 19 % - Avril 2004 : 37 % - Novembre 2004 : 46 % - Mai 2005 : 50 %. En 2005, Le nombre de prescriptions de Prevenar® chez les enfants de moins de 1 an estimé par le panel THALES est de 1 471 847 doses soit 63 % des enfants de moins de 1 an (774 600) en supposant que chaque enfant a reçu 3 doses.

¹⁷ Cohen R, Gaudelus J, Reinert P, Levy C. Observatoire des pratiques pédiatriques en vaccinologie (ObVac) : utilisation de Prevenar®. Med et Enf 2005, 25, 299-302.

¹⁸ Cohen R. et col. 23rd annual meeting of ESPID, may 18-20 2005, abstract 14.

¹⁹ Georges S. et al. Infections invasives à H influenzae, _monocytogenes, N Meningitidis, S pneumoniae, S agalactiae et S pyogenes en France en 2001, 2002, BEH 2004, n°34, pp 165-168.

Nombre de cas estimé (données corrigées de la sous-notification) par an en 2000-2002, Epibac, InVS :

Chez les enfants de moins de 2 ans : 136 méningites à pneumocoque, 378 bactériémies, 514 infections invasives.

Chez les enfants de 2 à 5 ans : 28 méningites, 179 bactériémies, 207 infections invasives.

Chez les plus de 5 ans et chez les adultes : 440 méningites, 5 078 bactériémies, 5 517 infections invasives à pneumocoque.

²⁰ Perrocheau A, Doyle A, Bernillon P et al. Estimation du nombre total de méningites à pneumocoque de l'enfant par la méthode capture-recapture à 3 sources, France, 2001-2002. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2006. N°2-3, janvier 2006.

- L'observatoire national des méningites bactériennes chez l'enfant de 0 à 18 ans du GPIP-ACTIV met en évidence que le nombre de cas de méningites à pneumocoque a été stable entre 2001 et 2004, ce qui représente, si on corrige par le facteur de sous-notification^{16,17}, 200 cas par an chez les enfants de 0 à 18 ans ;
- Les données de suivi épidémiologique des sérotypes

- Par le CNRP montrent, alors que le nombre de pneumocoques isolés de méningites chez l'enfant est stable entre 2001 et 2004, avec d'une part une diminution des méningites à pneumocoque de sérotypes vaccinaux, et d'autre part une augmentation des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux. L'analyse par groupe d'âge indique que ces tendances concernent surtout les enfants de 0 à 11 mois²¹. Cette évolution a également été observée entre 2001 et 2004 pour les cas de l'observatoire des méningites de l'enfant ;

Le CNRP explique que sous l'effet de la pression immunitaire et/ou antibiotique, ce remplacement sérotypique peut être lié soit à l'émergence de populations sous-dominantes de pneumocoque, soit au phénomène de switch capsulaire qui, par échange de gène(s) capsulaire(s), conduit à un changement de sérotype. Dans le premier cas, on s'attend à l'émergence de sérotypes peu représentés actuellement. Dans le second cas, certaines souches de sérotype vaccinal (qui sont dans 75% des cas de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et dans 60% des cas multi-résistantes) échangeraient leurs gènes de capsule pour devenir de sérotype non vaccinal, ce qui se manifesterait par l'apparition de résistances aux antibiotiques parmi des sérotypes jusque que là sensibles aux antibiotiques. Cette situation n'a pas été observée à ce jour. Pour déceler l'apparition éventuelle de ces phénomènes, il est indispensable de surveiller par un sérotypage systématique les souches responsables de méningites, ainsi que leur profil de sensibilité aux antibiotiques, et de réaliser une analyse du fond génétique par l'étude de marqueurs moléculaires. De plus, si l'on veut contrôler autant que possible le remplacement sérotypique quel qu'en soit le mécanisme, il est indispensable de poursuivre la politique de bon usage visant à diminuer la pression antibiotique ;

- Par l'observatoire national des méningites bactériennes chez l'enfant du GPIP-ACTIV, dont le recrutement des cas est fait à partir de l'observation clinique, montrent que l'analyse de tendance de l'évolution des souches sur plusieurs années est superposable à celle du CNRP²², à savoir une diminution des méningites à pneumocoque de sérotypes vaccinaux et une augmentation des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux ;

L'observation d'une augmentation de la proportion des sérotypes non-vaccinaux justifie la poursuite de la surveillance des sérotypes.

- L'analyse des données de pharmacovigilance recueillies durant plus de 5 années de commercialisation dans le monde associées à celles de la littérature²³, permet de conclure à une tolérance globale satisfaisante de ce vaccin chez le nourrisson ;
Le taux de notifications est de l'ordre de 6.8 cas/100 000 doses vaccinales (1.9 cas graves/100 000), et de 0.02 cas de réactions anaphylactiques graves /100 000. On observe

²¹ Diminution des sérotypes vaccinaux de 66,7 % (58) en 2001 à 46,5 % (33) en 2004.

Augmentation des sérotypes non vaccinaux de 16,1 % (14) en 2001 à 33,8 % (24) en 2004.

Stabilité des sérotypes apparentés.

²² Sérotypes connus dans 222 sur 343 cas (pour les enfants de moins de 2 ans), soit environ 2/3 des cas.

Diminution des sérotypes vaccinaux de 64,2 % (43) en 2001 à 44 % (22) en 2004.

Augmentation des sérotypes non vaccinaux : de 16,9 % (11) en 2001) 34 % (17) en 2004.

Stabilité des sérotypes apparentés.

²³ Wise RP et Coll. article relatif à l'analyse globale des données de pharmacovigilance du Prévenar® recueillies aux Etats-Unis durant deux années (JAMA, 2004 Oct 13; 292(14):1702-10).

essentiellement des érythèmes, indurations et douleurs au site d'injection, ainsi que des fébricules et fièvres transitoires d'intensité modérée ;

Par ailleurs, depuis la mise sur le marché du vaccin anti-pneumococcique conjugué en France (avril 2001), l'analyse globale actualisée au 30 septembre 2004 des cas nationaux de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence de signal particulier²⁴ ;

Il est à noter que les résultats de la cohorte de suivi pharmaco-épidémiologique par l'Inserm de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué en France, COPEPREV, ne sont pas disponibles à ce jour.

- **Le taux des enfants âgés de moins de 2 ans effectivement concernés par la vaccination selon la recommandation établie à l'origine** qui se situe entre 79 et 89 %²⁵.

Cette estimation, supérieure à celle envisagée en 2001 lors de la définition de la population de nourrissons chez qui la vaccination a alors été recommandée, est en faveur d'une remise en cause de la logique d'une vaccination ciblant une sous-population d'enfants dits à risque.

De plus le taux d'enfants répondant aux indications vaccinales initiales dans la population des cas de méningites à pneumocoque est similaire à celui de la population générale des enfants de même âge ce qui n'est pas en faveur de l'existence, en France, d'un sur-risque chez les enfants répondant aux indications vaccinales actuelles ;

Par ailleurs, le choix du mode de garde n'est pas toujours connu à l'âge de la vaccination qui doit être pratiquée tôt avant le pic du cinquième mois.

- **L'extension d'indication accordée au vaccin anti-pneumococcique conjugué en août 2004 pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés**

Les méningites à pneumocoque ne concernent pas que les enfants de moins de 2 ans : 32 % des cas de méningites à pneumocoques de l'enfant surviennent chez des enfants de plus de 2 ans selon les données du réseau de laboratoire Epibac de l'InVS entre 2000 et 2004 ;

L'observatoire national des méningites bactériennes chez l'enfant a mis en évidence qu'après 2 ans, 27 % des enfants qui font une méningite à pneumocoque ont une pathologie sous-jacente, et la moitié d'entre eux présentent une brèche méningée ;

LE CSHPF, SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES, RECOMMANDE :

- ◆ Pour les enfants de moins de deux ans :
 - L'extension de la vaccination à l'ensemble des enfants de moins de deux ans ; selon un schéma de trois injections à un mois d'intervalle, la 1^{ère} injection étant faite à 2 mois, et un rappel entre 12 et 15 mois ;
- ◆ Pour les enfants de deux à moins de cinq ans :
 - La vaccination chez les enfants non vaccinés définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque c'est-à-dire présentant d'une des affections suivantes :
 - asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
 - drépanocytose homozygote ;
 - infection par le VIH ;
 - déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :
 - . une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique ;

²⁴ AFSSAPS.

²⁵ Cohen R, Gaudelus J, Peixoto O. Vaccin antipneumococcique conjugué : estimation de la population cible. Enquête auprès de 1 739 mères. Med et Enf 2005, 25, 237-242.

. un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) brèche ostéo-méningée ;
- diabète

- La vaccination chez les enfants non vaccinés candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires ;
- L'utilisation du vaccin conjugué en primovaccination dans cette population ;
- Un schéma vaccinal constitué de 2 doses de vaccin conjugué à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23 valent au moins 2 mois après la 2^{ème} dose de vaccin conjugué ;

- ◆ La baisse simultanée de prescription des antibiotiques ;
- ◆ L'information des professionnels sur l'importance de cette baisse de prescription des antibiotiques en parallèle de l'augmentation de la couverture vaccinale ;
- ◆ La poursuite de la surveillance de la sensibilité des souches aux antibiotiques et la surveillance des sérotypes ;
- ◆ La poursuite du suivi épidémiologique de l'incidence des infections invasives à pneumocoque par le réseau Epibac ;
- ◆ La déclaration des éventuels effets indésirables post-vaccinaux au réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ;
- ◆ La poursuite des études en cours.

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité, sans suppression ni ajout.