Quoi de neuf sur la vaccination antipneumococcique

Mise à Jour : Avril 2024

Quoi de neuf en 2024 ?

Le congrès de l'ISPPD (Afrique du Sud- Mars 2024) a donné une large place à l'épidémiologie et à la vaccination contre le pneumocoque.

Plusieurs enseignements à retenir :

- Développement de très nombreux nouveaux vaccins pneumococciques conjugués comportant plus de valences que les PCV15 et PCV20 déjà recommandés en France.
- Plusieurs essais de réduction à la fois du nombre de doses et des quantités d'antigènes contenues dans les vaccins.
- L'effet de groupe de la vaccination antipneumococcique a été confirmé.

Des études ont été menées sur le sérotype 3 qui reste énigmatique.

- Le PCV15 donne des taux d'anticorps significativement plus élevés contre le sérotype 3 que le PCV13 mais à ce jour, il n'y a aucune preuve d'une meilleure activité clinique sur ce sérotype. Seules les études d'efficacité sur le terrain et les études de portage pourront répondre à cette question.

Le congrès de l'ISPPD a eu lieu à Captown (Afrique du Sud) du 17 au 20 mars 2024. Bien entendu, la majorité des présentations et posters était consacrée à l'épidémiologie et à la vaccination contre le pneumocoque, vaccination qui, parmi toutes celles qui sont disponibles, est probablement la plus complexe à comprendre. Il est important de souligner qu'une proportion importante de ces communications provenait des pays à faible niveau économique, le poids des infections à pneumocoque y étant considérable et les études nombreuses largement soutenues par la fondation Bill & Mélinda Gates. D'emblée, il faut préciser que les résultats observés dans ces études ne sont pas toujours directement extrapolables aux pays développés, les taux de portage et d'incidence étant très différents ainsi que la distribution sérotypique. L'importance de la population infantile dans les pays les moins développés, la promiscuité, l'hygiène, la malnutrition et probablement d'autres facteurs non encore précisément définis, sont autant de points de différenciation.

Nouveaux vaccins pneumococciques conjugués

De très nombreux nouveaux vaccins pneumococciques conjugués comportant plus de valences que les PCV15 et PCV20 déjà recommandés en France et qui seront disponibles dans les prochaines semaines (Tableau 1).

Tableau 1. Paysage actuel et futur des PCVs

10-15 Valent PCVs	
Vaccins	Statuts
PCV 10 (Synflorix®)	Commercialisé
PCV 10 (Pneumosil®)	Commercialisé (composition ≠)
PCV 13 (Prevenar 13®)	Commercialisé
PCV 13 (Various)	Chine Bangladesh Même composition que le PCV13
PCV 14 (Bio E)	Inde (PCV13+22F+33F-6A)
PCV 15 Vaxneuvance (Merck)	Autorisé (PCV13+22F+33F)

20 + Valent PCVs
Vaccin autorisé
PCV 20 Prevenar 20®(Pfizer)
Vaccins en cours d'étude:
PCV 21 (Sanofi/SK)
PCV 21 (Merck) : adulte uniquement
PCV 24 (GSK-Affinivax)
PCV 24 (Bio E)
PCV 24 (Vaxcyte)
PCV 25 (Inventprise)
PCV 31 (Vaxcyte)
> 10 PCV 20 + Candidats en Chine

Après la mise sur le marché du PCV7 qui s'était appuyé sur une large étude clinique randomisée comportant près de 40.000 nourrissons, Il était apparu qu'il n'était plus possible de redemander aux firmes pour l'ajout de nouveau sérotypes des études cliniques mais simplement des études d'immunogénicité. Des seuils « théoriquement » prédictifs d'efficacité ont été choisis mais ces seuils « moyens » étaient un compromis pour différents sérotypes et différentes situations (Californie, Indien Navajo, Afrique …)

Tableau 2. Seuil présumé de protection contre les infections invasives à pneumocoques

Données individuelles : après la 3ème dose, Californie du Nord, Navajo/White Mountain Apache (PCV7), Afrique du Sud (PCV9), regroupées

Etude	Calendrier	Doses spécifiques à l'étude
Californie du Nord	2,4,6,12 mois (3+1)	0,20 µg/mL (0,03-0,67)
Amérindiens	2,4,6,12 mois (3+1)	1,00 µg/mL (0,25--> 50,00)
Afrique du Sud	6,10,14 semaines (3+0)	0,68 µg/mL (0,03-6,00)
Gambie	6,10,14 semaines (3+0)	2,3 µg/mL (1,0-5,0)

3 études groupées (pondérées)

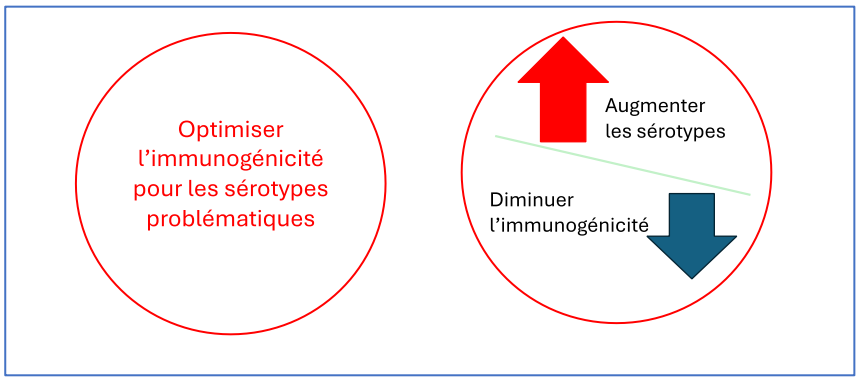
0,35 µg/mL (0,11-0,85)

Limites

- Les seuils sont plus élevés dans les pays pauvres.
- La généralisation des seuils est limitée
- Il ne s'agit pas d'un corrélat de la protection, c'est-à-dire qu'il ne permet pas de prédire la protection d'un individu.
- Varie en fonction du sérotype et du critère d'évaluation clinique
- Non validé pour les sérotypes autres que le PCV7 ou la primovaccination
- **Le critère de 0,35µg/mL doit être utilisé selon l'OMS, en tenant compte d'autres mesures de la réponse immunitaire**

Depuis le PCV7, tous les vaccins ayant été mis sur le marché étaient moins immunogènes que ne l'était ce premier vaccin pour les sérotypes communs. Ceci a été vrai pour le 13 valent, encore plus pour le 10 valent, mais aussi aujourd'hui pour le PCV 15 et le PCV 20. Un équilibre doit donc être trouvé entre la diminution de l'immunogénicité et l'élargissement du spectre des sérotypes.

Les défis : l'immunogénicité



Cependant après la dose de rappel (booster) à 11-12 mois, l'immunogénicité de l'ensemble de ces vaccins est bonne : c'est cette dose booster qui est responsable de l'effet de groupe et jusqu'à présent, il n'y a eu pas eu d'échappement touchant les sérotypes du 7 valent à l'exception d'un sérotype le 19F.

Les nouveaux vaccins en cours de développement, utilisant différentes techniques de conjugaison, des dosages ou des protéines porteuses différents, tentent de limiter ce phénomène de réduction de l'immunité.

Tableau 3. Composition sérotypique des vaccins PCV 20 et plus

	Stade	PCV 13	2	6C	7C	8	9N	10A	11A	12F	15A	15B	15C	16F	17F	20A	20B	22F	23A	23B	24F	31	33F	35B
PCV 20 (Pfizer)	Autorisé																							
PCV 21 (Sanofi/SK)[1]	Phase III pour les enfants débutera en 2024																							
PCV 24 5GSK-Affinivax)[2]	Phase II adultes complétée et Phase II enfants en cours																							
PCV 24 (Vaxcyte)[3]	Phase II adultes et Phase II enfants																							
PCV 24 (Bio E)[4]	Phase II va débuter																							
PCV 25 (Inventprise)[5]	Phase II adultes	Pas de 6A																						
PCV 31 (Vaxcyte)[3]	Phase I / II																							
PCV 21 (Merck)-Adultes seulement[6]	Phase III adultes	3,6A, 7F,19A																						

[1]Sanofi Investor Event June 29, 2023
[2]GSK Pipeline assets and clinical trials appendix Q4 2023 and Chilchili GR et al. Vaccine 2022;40:41 190-8
[3]Wassil Presentation Nov 28, 2023
[4]https///cdsco.gov.infopencms/resources/UploadCDSCOWeb/2018/UploadCTApprovals/7_Biological%20E_PCV.pdf
[5]Datta et al. Human Vaccines and Immunother 2022;18;4:DOI: 10.1080/216455152022.2117949Merck.com. Press release Nov 28, 2023

Réduction des doses et des quantités d'antigènes contenues dans les vaccins

De nombreux essais de réduction à la fois du nombre de doses et des quantités d'antigènes contenues dans les vaccins ont été réalisés.

- Pour diminuer le coût inhérent à la vaccination anti pneumococcique, des auteurs gambiens ont essayer de réduire la dose de 60% : il n'a pas été observé de différence franchement significative entre la dose classique et la dose faible, ni en termes d'immunogénicité, ni en termes de portage qui est pourtant un critère robuste d'efficacité.
- Plusieurs études ont été menées par les chercheurs britanniques sur les différents impacts du passage au schéma 1+1 (3 mois-12 mois) mis en place en Grande-Bretagne depuis 2019. L'appréciation de l'efficacité sur le terrain de ce schéma a été rendue difficile par la pandémie COVID-19 qui s'est accompagnée dans un premier temps d'une baisse massive des affections à pneumocoque puis d'une remontée du nombre de cas. Cependant, les échecs observés chez l'enfant n'ont concerné que les sérotypes 3,19F et 19A, sans différence avec les pays où les schémas 3+1 ou 2+1 sont appliqués.

Poids respectif de l'immunité directe et indirecte des vaccins conjugués contre le pneumocoque.

Un vaccin est théoriquement mis sur le marché parce qu'il assure une protection directe des personnes vaccinées et on escompte, comme effet collatéral positif, un effet de groupe : les vaccinés protégeant en partie les autres. Pour les vaccins pneumococciques conjugués, très tôt après la commercialisation du PCV7 aux USA, le CDC avait montré que pour un cas prévenu chez les vaccinés, 2 cas étaient aussi prévenus chez les patients non vaccinés. Depuis de nombreuses études ont confirmé l'importance de cet effet de groupe. Une dernière étude israélienne montre que la protection des nourrissons est liée à plus de 80-90% à la protection de groupe et moins de 10% à la protection individuelle.

Cette protection de groupe dépend bien entendu de l'impact sur le portage de la vaccination.

Celui-ci dépendant du taux de couverture vaccinale et de l'immunogénicité de la dose de rappel. Plusieurs études soulignent que l'immunogénicité de la dose de rappel est

relativement indépendante du nombre d'injections de la primo-vaccination. Elle fait monter les taux d'anticorps à des niveaux bien supérieurs à la primovaccination optimisant la protection individuelle, étendant la durée de la protection et a un fort impact sur le portage. Les enfants étant les principaux transmetteurs de pneumocoques, c'est cette dose qui est le principal effecteur de l'effet de groupe.

Les énigmes du sérotype 3

Tous les microbiologistes ayant l'habitude de travailler sur le pneumocoque savent reconnaitre sur la boîte de pétri ce sérotype, en dehors même de toute technique d'agglutination. En effet, les colonies de sérotype 3 sont beaucoup plus volumineuses que les autres et présentent un aspect muqueux. Dès la mise au point des vaccins de 2ème génération, il est également apparu clairement que ce sérotype ne se comportait pas, sur le plan immunologique, comme les autres sérotypes.

Le sérotype 3 avait été retiré du vaccin de GSK 11 valent par défaut d'immunogénicité et d'efficacité pour aboutir au PCV 10 ou Synflorix® qui a ensuite été utilisé dans de nombreux pays.

Quand les premières études sur l'immunogénicité du PCV 13 ont été accessibles, il a paru clair que ce sérotype n'induisait pas d'effet booster : les taux d'anticorps obtenus après la dose de rappel n'étaient pas significativement différents de ceux obtenus après les injections initiales.

De tous les sérotypes du PCV13, c'est pour le 3 que l'efficacité sur le terrain s'est avérée la moins bonne…Une efficacité directe de l'ordre de 50%, mais pratiquement aucun effet indirect. Le sérotype 3 est devenu, dans de nombreux pays, le premier sérotype responsable d'infections invasives chez l'adulte.

Deux points sont à souligner.

- Le premier est que le PCV13 n'a eu pratiquement aucun impact sur le portage du sérotype 3, qui varie entre 2 et 5 % d'une année sur l'autre. Il n'y a pas eu d'augmentation du portage comme cela a été observé pour les sérotypes non vaccinaux.
- Le second est que le sérotype 3 est un sérotype invasif donnant des infections pulmonaires, notamment des pleuro-pneumopathies et des septicémies mais qu'il n'est qu'exceptionnellement responsable de méningites.

Les raisons pour lesquelles les vaccins contenant le sérotypes 3 n'ont pas l'efficacité escomptée, commencent à être entrevues.

On supposait qu'une capsule très dense était susceptible d'induire une résistance à l'action des anticorps avec un pouvoir opsonisant (facilitant la phagocytose) moins bon que pour les autres sérotypes.

De plus il semble qu'une partie de la capsule se détache du pneumocoque, constituant des leurres pour les anticorps induits par la vaccination. En poussant plus loin ce raisonnement, on peut imaginer que pour certaines souches, les antigènes capsulaires sont tellement détachés de la cellule bactérienne que les anticorps contre la capsule ne se fixent plus sur la bactérie.

Enfin, certains clones seraient plus résistants aux anticorps induits par la vaccination conjuguée (Clade 2 en Grande-Bretagne, CC180 au Portugal).

Une des dernières données fournies par l'équipe britannique de Danièla M Ferreira montre qu'après inoculation du sérotype 3 chez des volontaires sains, le tableau clinique observé est souvent plus symptomatique que ceux induits par les autres sérotypes, et se manifeste souvent par une angine. Il est important de noter que la moitié des volontaires sains ont dû recevoir des antibiotiques. Le gite de réplication du sérotype 3 est plus l'oropharynx que le rhinopharynx avec des quantités de bactéries importantes dans la salive et un mode de contamination différent des autres pneumocoques.

Le PCV15, certes, donne des taux d'anticorps significativement plus élevés contre le sérotype 3 que le PCV13 mais à ce jour, il n'y a aucune preuve d'une meilleure activité clinique sur ce sérotype. Seules les études d'efficacité sur le terrain et les études de portage pourront répondre à cette question.

Fiche réalisée par : Robert Cohen