

CNRP



Vaccins pneumococciques et pneumocoque : une course en avant?

Emmanuelle Varon

Centre National de Référence des Pneumocoques

AP-HP, HEGP, Paris

Morbidité – Mortalité liée aux pneumocoques

- Otites moyenne aiguës
 - 2 millions par an en France (Enfants < 2 ans ++)
- Pneumonies
 - 100/100 000 aux USA et en Europe^{1,2}
 - 125 000 par an en France
 - Dont env. 5000-6000 cas avec bactériémie
 - Mortalité 2-35% (moy 14%)
 - Dans le monde : 1 517 388 décès en 2015³
- Méningites
 - 1 à 2/100 000 par an^{1,2}
 - Env 400-500 cas annuel en France
 - Mortalité 10%
 - Séquelles 30%

Austrian Annals of Internal Medicine, 1964
Feikin *et al.*, Am J Public Health 2000
Welte *et al.*, Thorax 2010

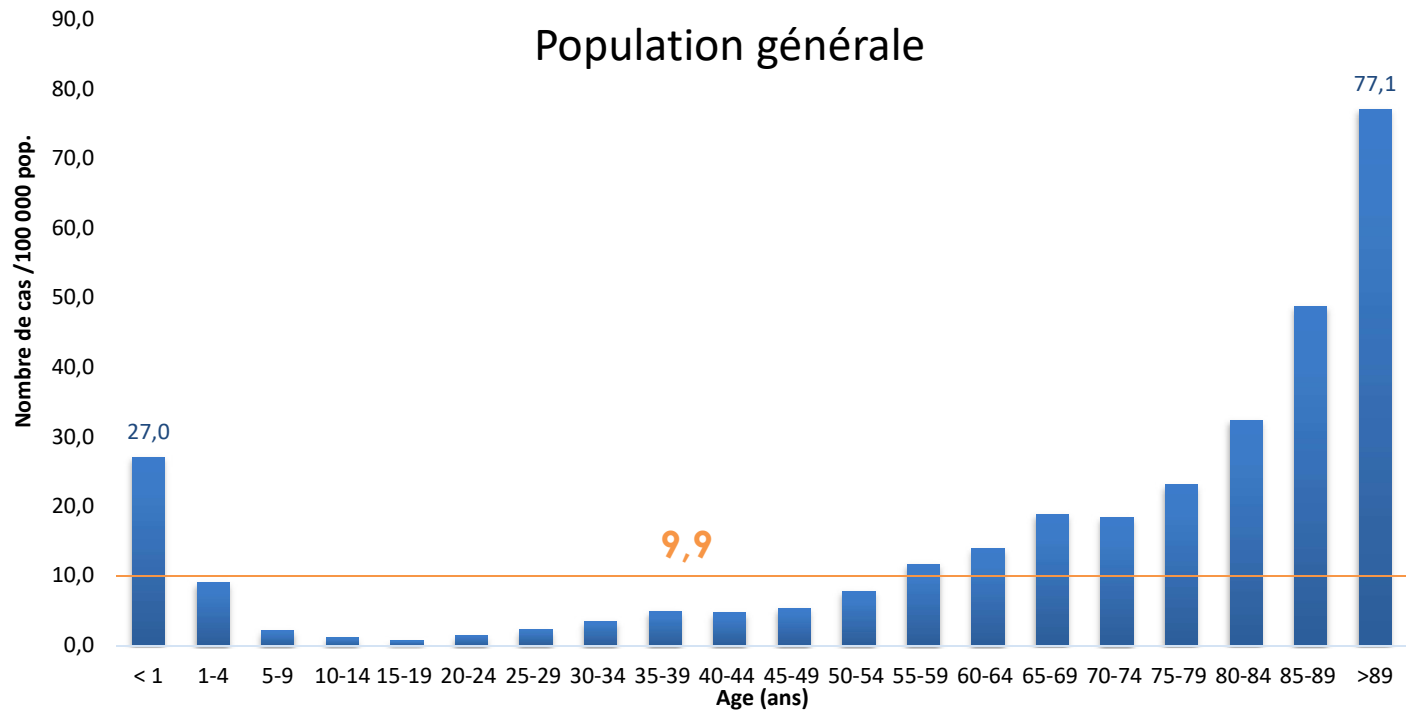
¹OMS, http://www.who.int/immunization/SAGE_wg_detailedreview_pneumoVaccine.pdf

²Health, United States 2007, www.cdc.gov/nchs/hsr.htm

³GBD 2015 LRI, Lancet ID 2017

Incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP)

en fonction de l'âge, en France en 2016

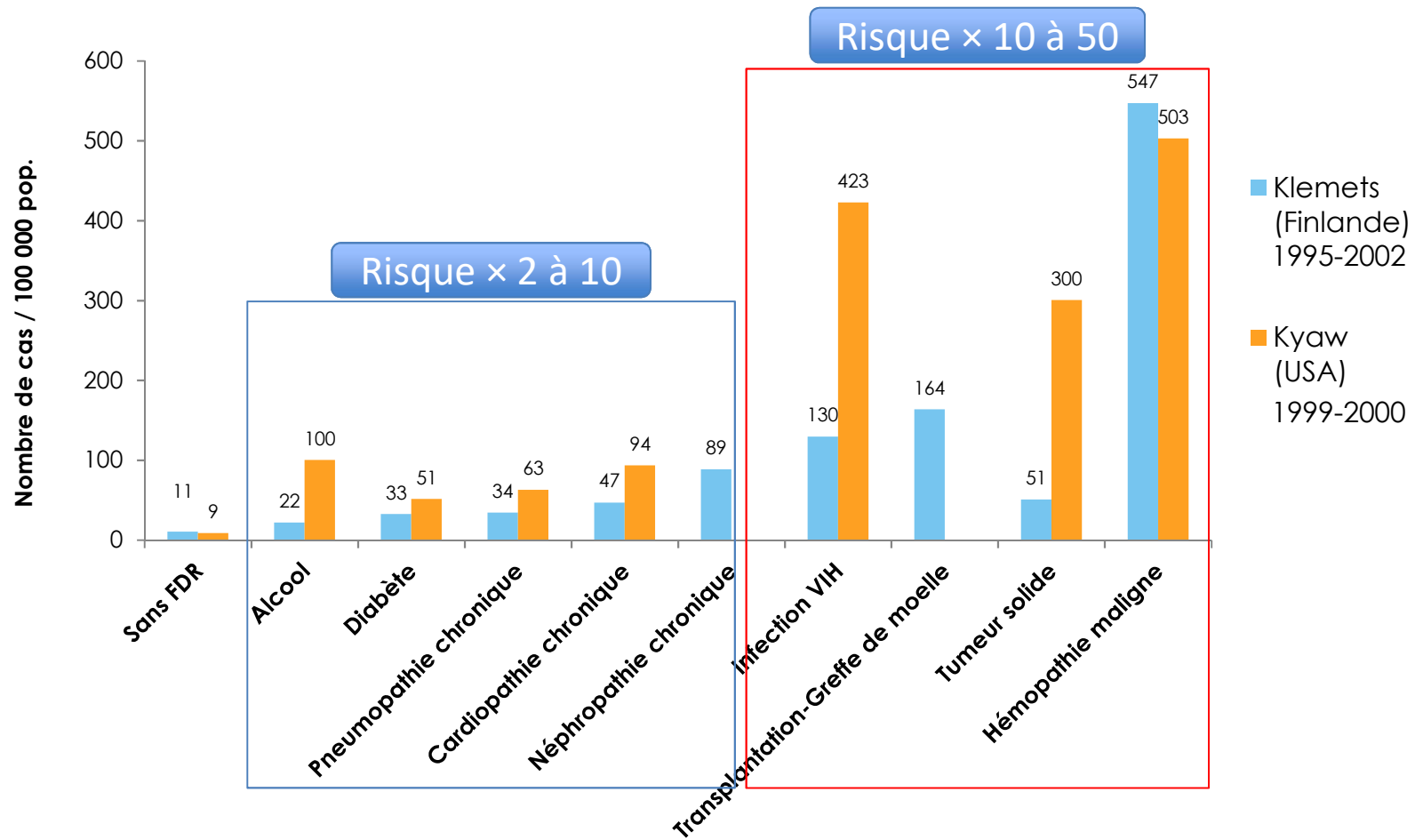


Nombre de cas redressé pour la couverture et corrigé pour la sous-notification

- Une incidence élevée aux âges extrêmes de la vie
- Immaturité du système immunitaire avant l'âge de 2 ans
 - Immunosénescence +/- comorbidités après 50 ans

EPIBAC, Santé Publique France. <http://invs.santepubliquefrance.fr>

Incidence des IIP dans la population en fonction des facteurs de risque



Klemets *et al.* BMC Infectious Diseases 2008, 8:96
 Kyaw *et al.* Journal of Infectious Diseases 2005;192:377-86

Les vaccins anti-pneumococciques

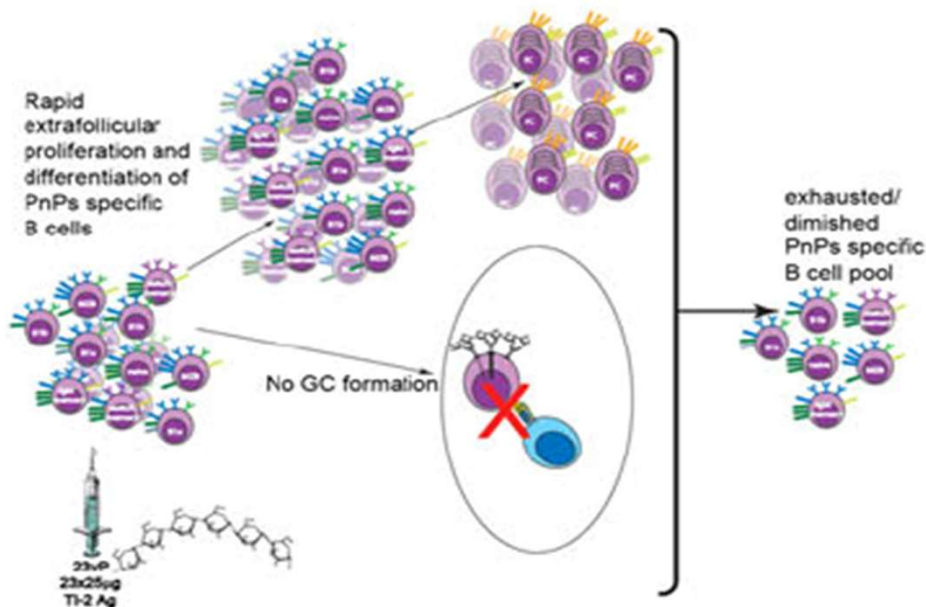
Deux types de vaccin différents

Manufacturers (trade names)	Valence: serotypes included	Date introduced, initial region
<p>Pneumococcal polysaccharide vaccines</p> <p>Merck Sharp & Dohme (MSD) (Pneumovax™) Lederle Laboratories (Pnu-Imune™) Institut Mérieux (Imovax Pneumo 14™)</p>	14-valent: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 18C, 19F, 23F, 25F	November 1977, USA August 1979, USA February 1981, France
<p>SmithKline Beecham (Moniarix™)</p>	17-valent: 1, 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 11A, 12F, 14, 15F, 17F, 18C, 19F, 23F, 25	1980s, Europe
<p>Merck Sharp & Dohme (MSD) (Pneumovax™ 23) Lederle Laboratories (Pnu-Imune™ 23) Institut Mérieux (Pneumo 23™) Chengdu Institute of Biological Products</p>	23-valent: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	July 1983, USA July 1983, USA 1987, Europe 2005, China
<p>Pneumococcal conjugate vaccines</p> <p>Wyeth Laboratories (Prevnar™ or Prevenar™) GlaxoSmithKline (Synflorix™) Wyeth Laboratories (Prevnar™ 13 or Prevenar™ 13)</p>	7-valent: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 10-valent: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 13-valent: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	February 2000 for infants, USA and Europe March 2009 for infants: Europe February 2010 for infants, late 2011 for adults, Europe, Australia, USA

Nombre et nature des antigènes
 → Deux types de réponses immunitaires +++

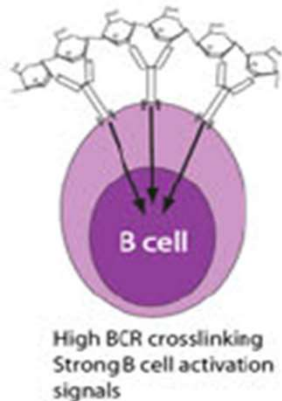
Immunogénicité du vaccin polysidique 23-valent

Ag = Polyosides capsulaires



Immunogénicité

- Ag thymo-**in**dépendant → prolifération des LB spécifiques et différenciation en cellules productrices d'anticorps **sans** le concours des LT auxiliaires
- Pas de mise en place de la mémoire immunitaire
- Stimulation +++ → déplétion en LB
- Réponse AC insuffisante avant l'âge de 2 ans



Pas de mémoire immunitaire :
→ revaccination à 5 ans compte-tenu de la durée de vie des Ac

D'après Clutterbuck *et al.*, JID 2012

Efficacité du vaccin polysidique 23-valent

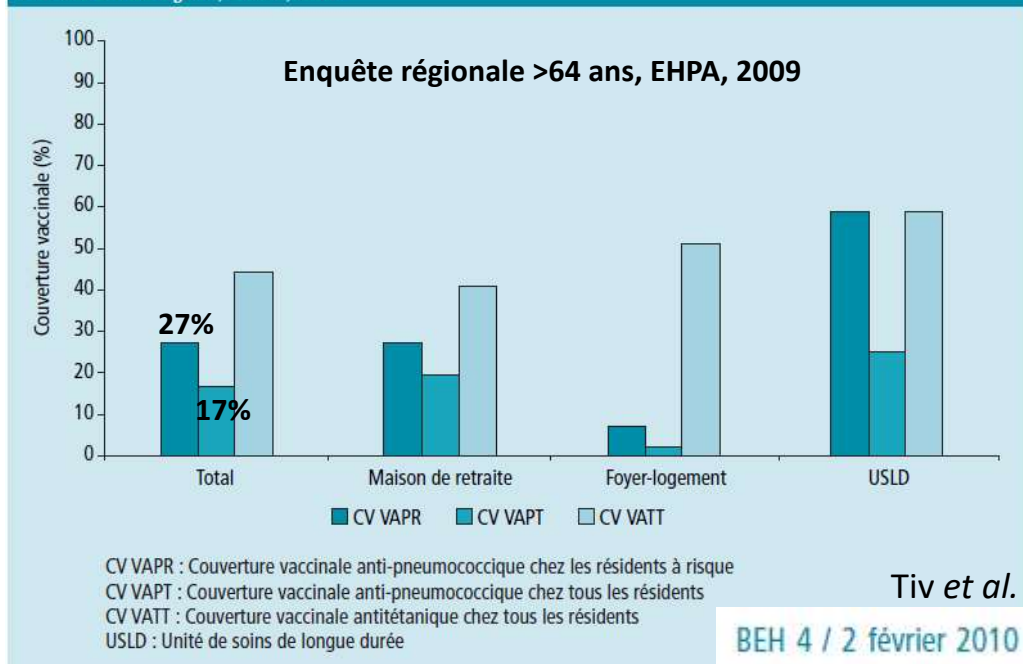
- Meta-analyses
 - Prévention des pneumonies : **NON**
 - ? Pb : pas de test spécifique pour définir une pneumonie à pneumocoque
 - Prévention des IIP (méningites, bactériémies) : **OUI**
(47% à 70% selon les études cas-témoins)
 - Prévention des décès au cours des pneumonies bactériémiques : **NON**
- Durée de l'efficacité, efficacité de la revaccination, taux d'anticorps protecteurs?
Mantgani et al. Lancet Infect Dis 2003
Moberley et al. The Cochrane Library 2008 et 2013
- Meta-analyse prenant en compte deux critères de qualité des essais contrôlés :
double aveugle et secret de l'assignation
 - Pas d'effet protecteur sur les pneumonies présumées à pneumocoque, pneumonies toutes causes et décès toutes causes
Huss et al. CMAJ 2009
- Données plus récentes
 - ≥ 65 ans : Efficacité 60 et 65 % contre les IIP
 - Efficacité 30% contre les pneumonies à pneumocoque non bactériémiques
Andrews et al. Vaccine 2012
Suzuki et al., Lancet 2017
Falkenhorst et al., PLoS ONE 2017

Indications du vaccin polysidique 23-valent en 2012

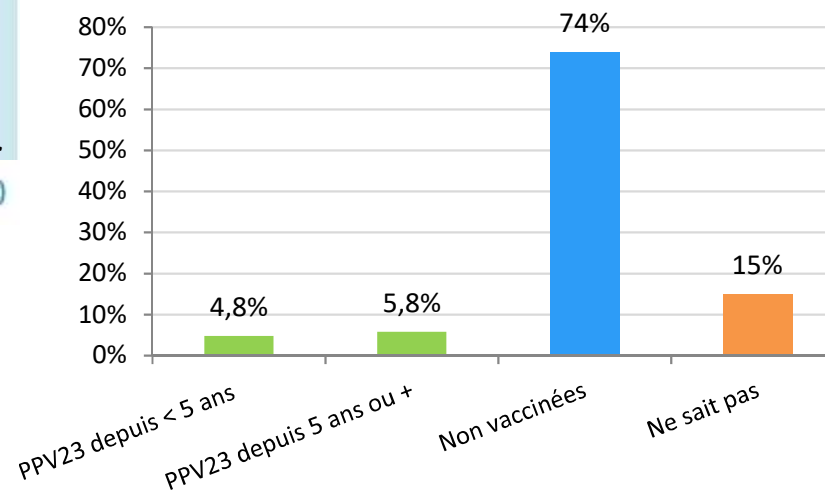
- Enfant à partir de 5 ans et adulte à risque
 - Asplénie fonctionnelle ou splénectomie
 - Drépanocytose homozygote
 - Infection à VIH, quel que soit le statut immuno-virologique
 - Syndrome néphrotique
 - Insuffisance respiratoire
 - Insuffisance cardiaque
 - Alcoolisme avec hépatopathie chronique
 - ATCD d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque
- Revaccination (délai de 5 ans) : n'était plus recommandée

Couverture vaccinale VPP23 en France avant 2012

Figure 1 Estimation des couvertures vaccinales en fonction du type d'établissement, Bourgogne et Franche-Comté, France, 2009 *Figure 1 Estimation of vaccination coverage by type of nursing home, Burgundy and Franche-Comté regions, France, 2009*



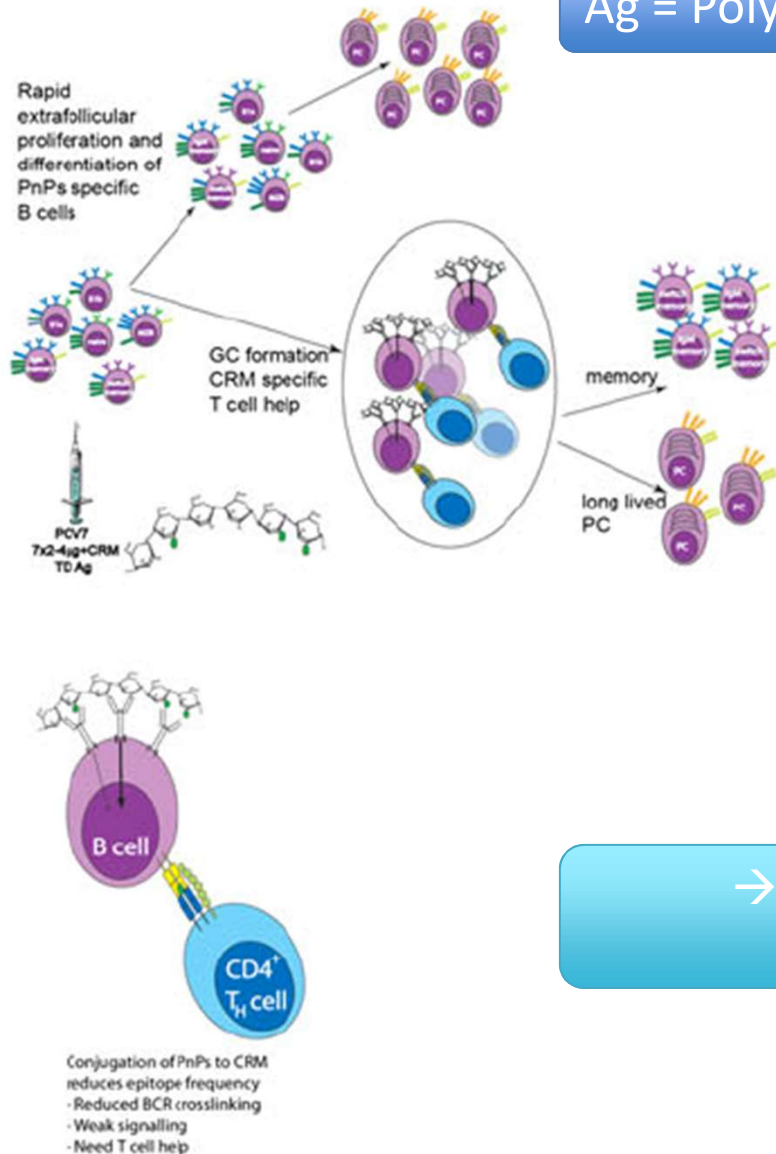
Enquête nationale > 64 ans, 2011.



Guthmann JP. Enquête nationale de couverture vaccinale, France, janvier 2011
<http://invs.santepubliquefrance.fr/>

Immunogénicité des vaccins conjugués

Ag = Polyosides capsulaires conjugués à la protéine CRM

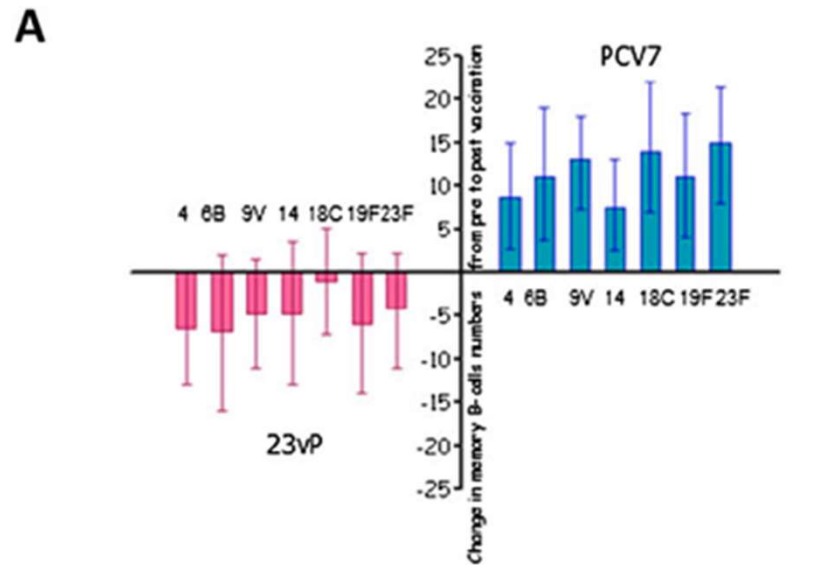


- Réponse Ac précoce, dès l'âge de 6-8 semaines
- Ag **thymo-dépendant** → stimulation des LB spécifiques et différenciation en cellules productrices d'anticorps **avec le concours des LT auxiliaires**
- Meilleure activité fonctionnelle et avidité
- Réponse mémoire ++
- Réponse immune au niveau des muqueuses du rhinopharynx ++
 - Réduction du portage rhino-pharyngé

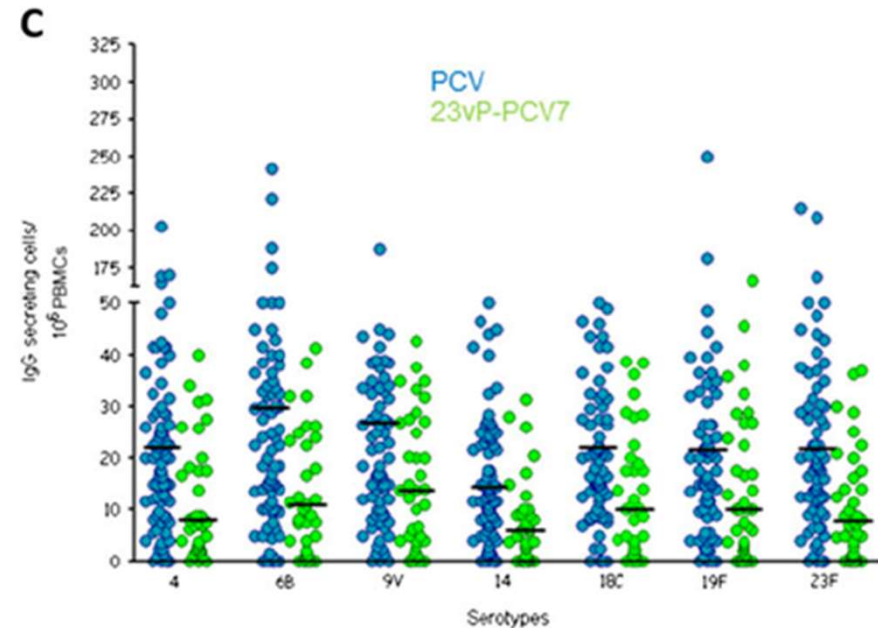
→ Effet indirect dans la population non vaccinée par immunité de groupe

D'après Clutterbuck *et al.*, JID 2012

Réponses au vaccin conjugué vs. au polyside non conjugué



A- Change in serotype specific memory B-cells (MBC) from before to after vaccination (■ 23vP versus ■ PCV7)



C- Effect of a dose of PCV7 6 months after 23vP (■ 23vP-PCV7) remained lower than after a single dose of ■ PCV7 alone.

Le **rappel** à l'âge de 1 an permet de conserver des taux protecteurs chez l'enfant avec un recul de 15 ans

Le schéma vaccinal combinant conjugué et polysidique, **doit être initié par le vaccin conjugué** pour éviter une hyporéponse

Clutterbuck *et al.*, JID 2012

Introduction du vaccin conjugué en France

- 2003 : recommandation du vaccin conjugué 7-valent (PCV7)
 - uniquement pour les enfants « à risque » (3 doses + 1 rappel)
 - Médical
 - Conditions de vie
- 2006 : recommandation pour **tous les enfants < 2 ans**
- Couverture vaccinale des enfants de 6-12 mois avec 3 doses
 - 44% en 2006, 56% 2007 et ≈ 80% en 2008
- Nov 2008 : schéma simplifié à 2 doses + 1 rappel
- Juin 2010 : PCV13 a remplacé PCV7 avec couverture élevée
 - Primovaccination : 94% des enfants de 9 mois
 - Rappel : >90% des enfants de 24 mois

Haut conseil de santé publique <http://www.hcsp.fr/>

Gaudelus *et al*, Med&Enfance 2011

Drees, Remontées des services de PMI – Certificats de santé du 24^e mois. Traitement InVS

AVIS



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

10 mars 2017

En complément des

Recommandations du HCSP « 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](#)

<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355>

En prenant en compte :

- Les données d'efficacité PCV13 étude CAPITA randomisée en double aveugle
 - Dans les IPP à sérotype vaccinal efficacité 75% (41,43 – 90,78 % ; p=0,0005)
 - Dans les PP à sérotype vaccinal efficacité 45% (14,21 – 65,31 % ; p =0,0067)
 - 65% à 65 ans
 - 49,3% entre 65 et 75 ans
 - 40,5% entre 75 et 85 ans
- Les données d'efficacité du vaccin polysidique VPP23
- L'impact de la vaccination des nourrissons sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque dans l'ensemble de la population
- Etude médico-économique

<http://www.hcsp.fr/>

Recommandations 2017

Permettre une meilleure couverture vaccinale

- Extension de la stratégie vaccinale vis-à-vis des personnes à haut risque d'infection à pneumocoque (VPC13 suivi de VPP23) aux personnes à **risque intermédiaire**
 - meilleure réponse au PCV13 dans la population cible
 - nécessité d'élargir la couverture sérotypique

Stratégie unique pour toutes les personnes à risque, quelque soit le niveau de risque

- Revaccination par VPP23 en respectant un délai d'au moins cinq ans
- La nécessité de revaccinations ultérieures pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure

<http://www.hcsp.fr/>

http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

Recommandations 2017

Pour tous les adultes **non immunodéprimés dits à risque** :

- Insuffisance respiratoire chronique : bronchopneumopathie obstructive, emphysème,
- 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).

<http://www.hcsp.fr/>

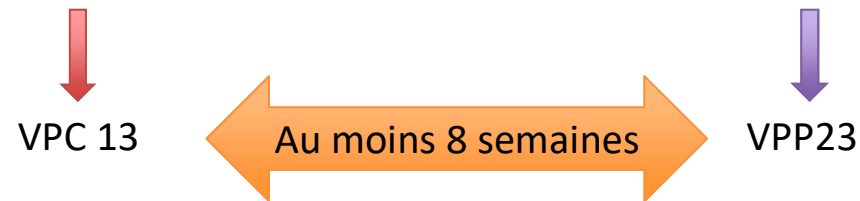
Recommandations 2013

- Pour les 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.

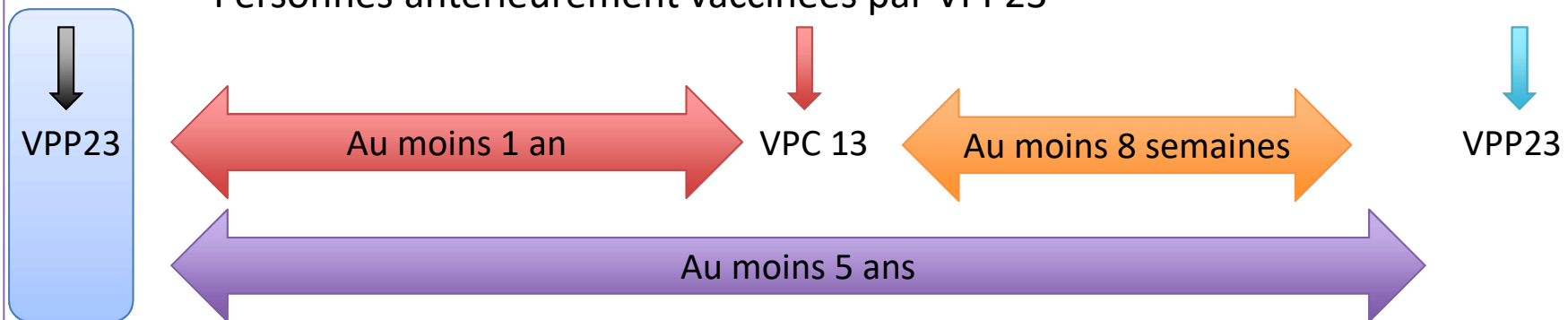
<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355>

Schémas vaccinaux

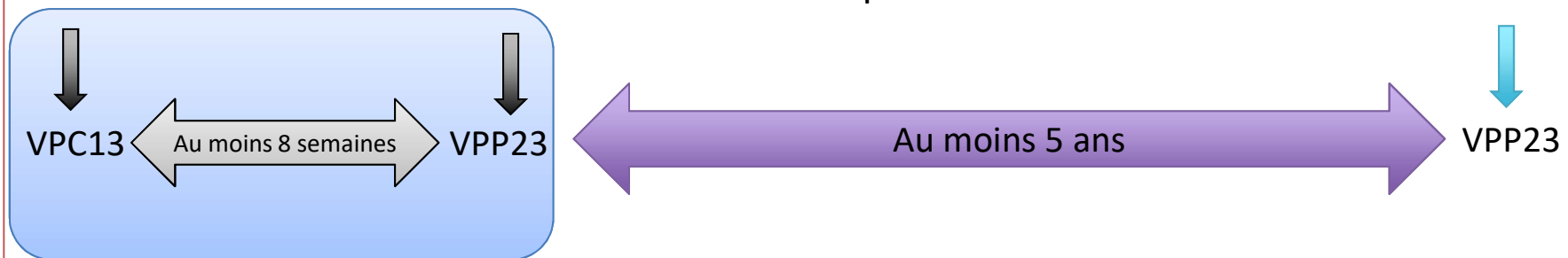
- Personnes non antérieurement vaccinées



- Personnes antérieurement vaccinées par VPP23



- Personnes antérieurement vaccinées par PCV13+VPP23 : **revaccination VPP23**



http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf



Streptococcus pneumoniae

EPIDÉMIOLOGIE 2001 – 2016

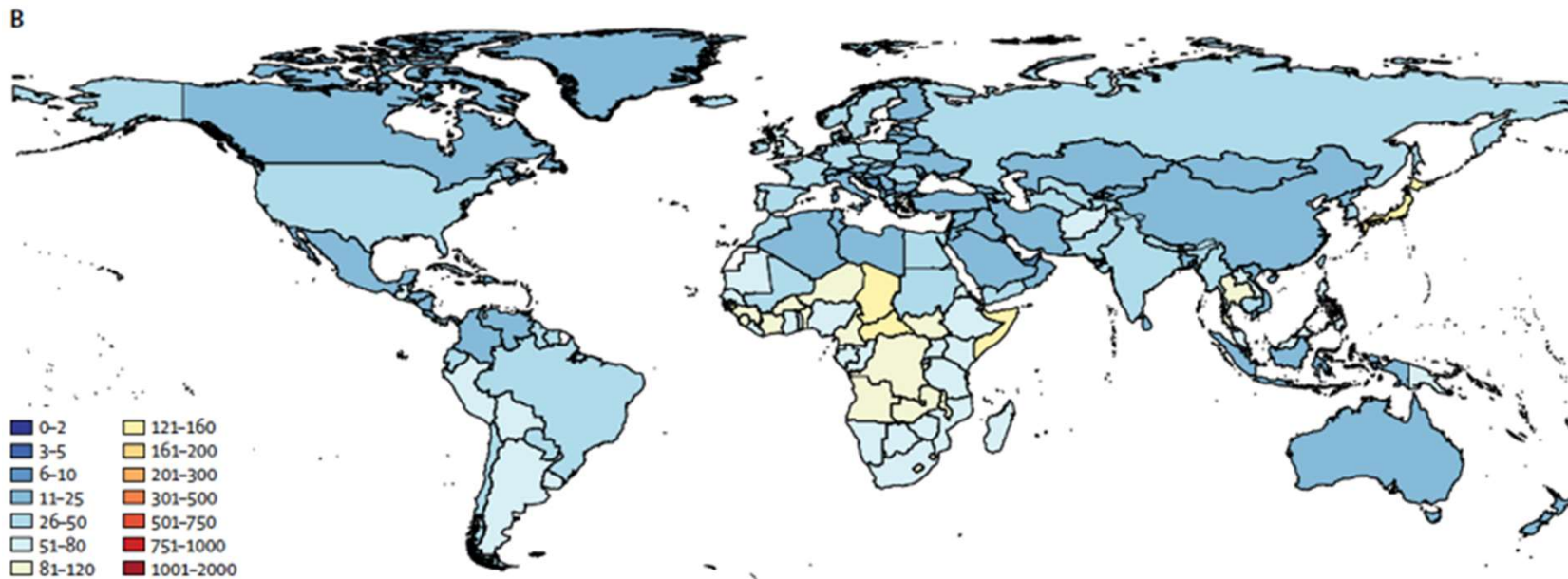
IMPACT DE LA VACCINATION

Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015

*Lancet Infect Dis 2017;
17: 1133-61*

GBD 2015 LRI Collaborators*

Global distribution of LRI mortality, 2015 2.74 million deaths in all ages

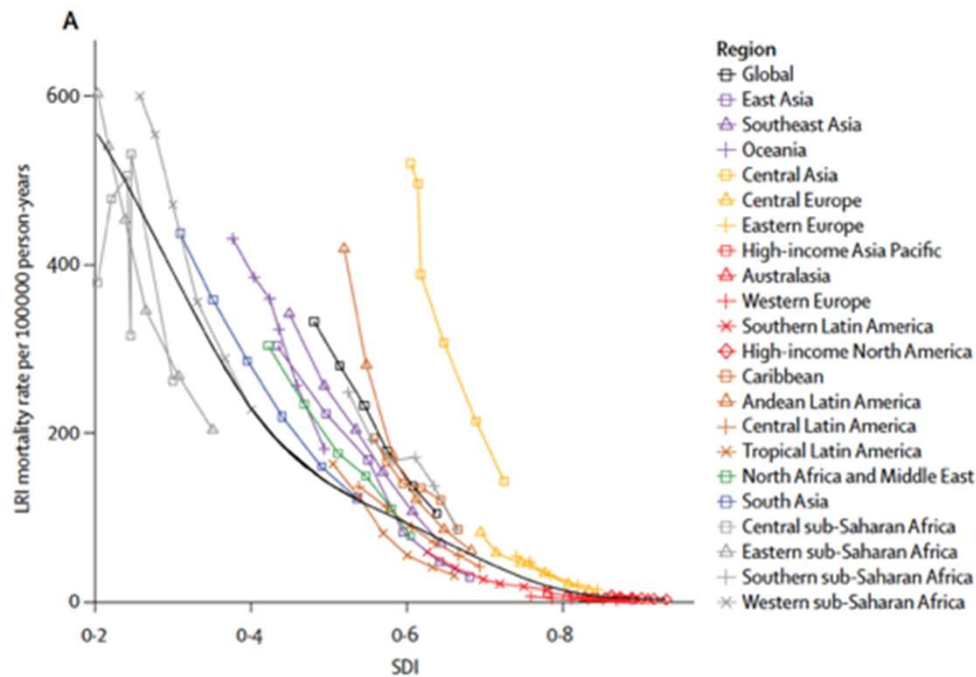


LRI mortality rate per 100 000 people

2005 – 2015
-3 % in all ages
-37% in children < 5 years

LRI mortality in children < 5 years

704 000 deaths in 2015
2005-2015: - 37%



Mortality rate per 100 000, 5-year increments from 1990 to 2015 by region according to sociodemographic index (SDI)

Rôle de l'introduction des vaccins conjugués

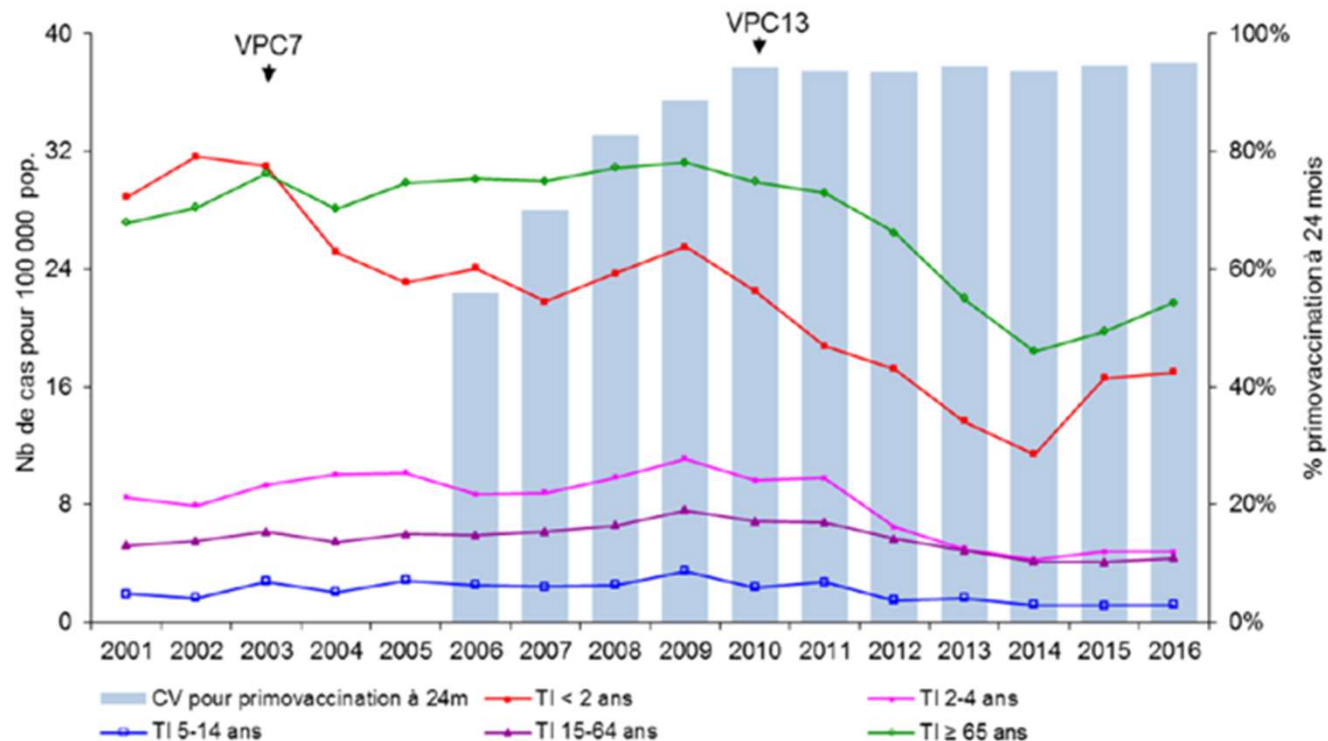
Attributable fraction of LRI mortality in 2015

	Spn	Hib	VRS	Grippe
Global	55.8%	8.3%	5.2%	1.4%
High SDI	49.4%	5.1%	7.8%	2.0%
High-middle SDI	52.9%	5.7%	6.7%	2.1%
Middle SDI	55.8%	7.8%	5.4%	1.5%
Low-middle SDI	55.3%	9.3%	5.6%	1.3%
Low SDI	57.2%	7.7%	4.2%	1.5%
East Asia	50.3%	3.6%	3.8%	1.3%
Southeast Asia	61.2%	6.9%	6.7%	1.5%
Oceania	54.5%	8.0%	7.1%	1.4%
Central Asia	53.9%	4.6%	10.1%	3.4%
Central Europe	56.5%	4.5%	11.6%	3.3%
Eastern Europe	51.3%	5.9%	10.1%	2.7%
High-income Asia Pacific	58.6%	8.4%	5.0%	1.0%
Australasia	48.4%	5.0%	7.6%	0.7%
Western Europe	48.0%	4.3%	4.6%	1.5%
Southern Latin America	54.5%	4.9%	8.4%	1.1%
High-income North America	46.6%	5.0%	5.7%	1.2%
Caribbean	59.0%	7.1%	3.1%	2.1%
Andean Latin America	52.8%	4.3%	3.3%	1.4%
Central Latin America	54.6%	5.4%	6.0%	1.4%
Tropical Latin America	60.0%	8.1%	8.7%	2.2%
North Africa and Middle East	57.8%	7.3%	7.5%	1.5%
South Asia	55.0%	11.9%	6.3%	1.5%
Central sub-Saharan Africa	57.4%	7.4%	4.2%	1.7%
Eastern sub-Saharan Africa	54.3%	6.5%	2.5%	1.0%
Southern sub-Saharan Africa	47.8%	4.3%	5.2%	1.8%
Western sub-Saharan Africa	57.0%	7.8%	4.6%	1.3%

Percent change from 2005-15

- <-50%
- 26% to -50%
- 16% to -25%
- 11% to -15%
- 6% to -10%
- 0% to -5%
- Increased

Incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP)



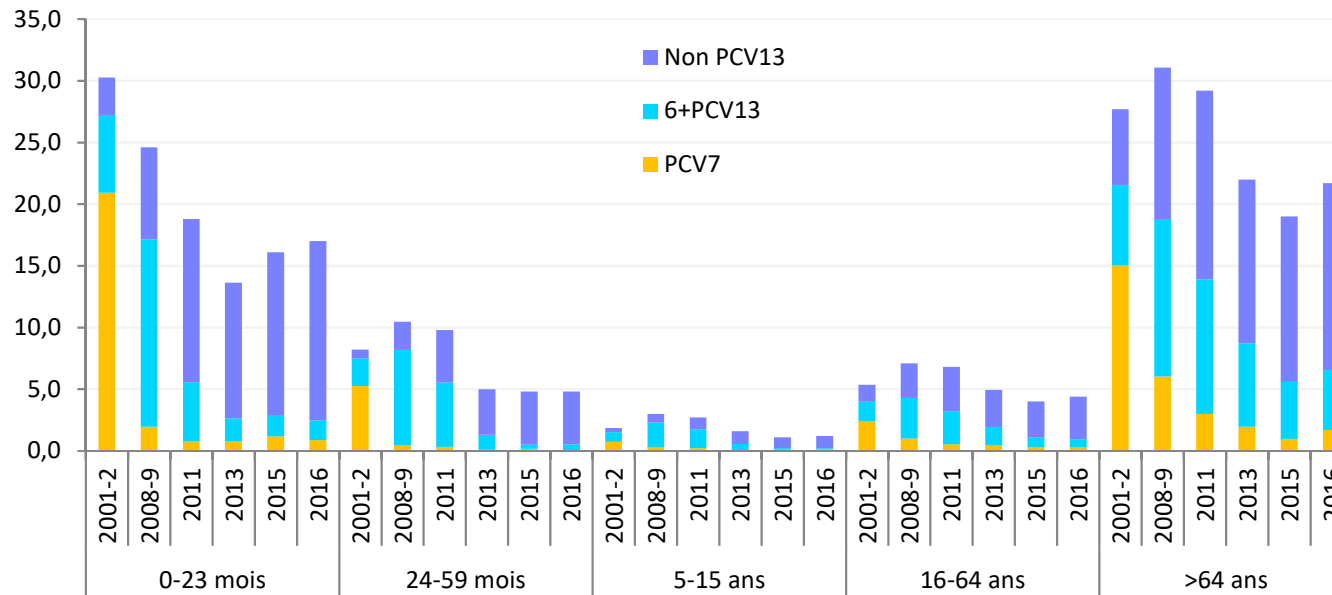
Sources : Epibac, Echantillon généraliste des bénéficiaires, estimations Santé publique France

→ Diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque dans toutes les tranches d'âge

Incidence des IIP par groupe de sérotypes

PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F

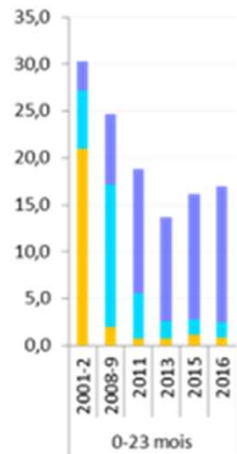
6+PCV13 : 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A



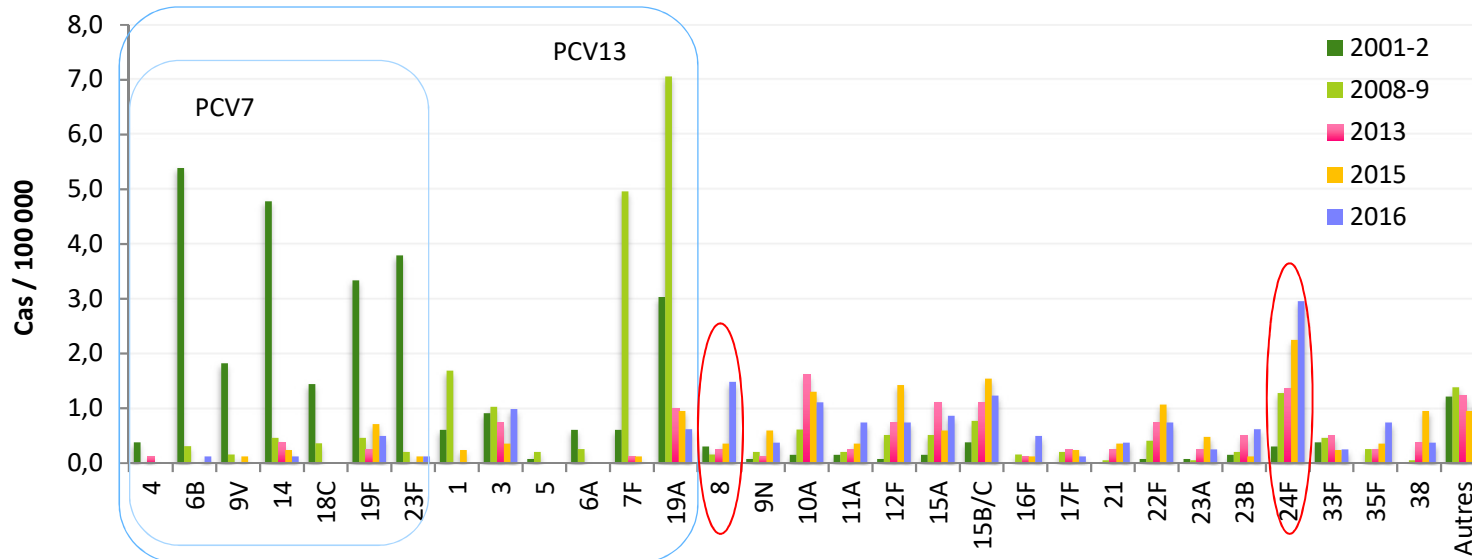
Diminution de l'incidence des infections invasives à sérotipe vaccinaux dans toutes les tranches d'âge

→ Remplacement partiel en hausse en 2016

Incidence IIP par sérotype, enfants < 2 ans 2001-2016



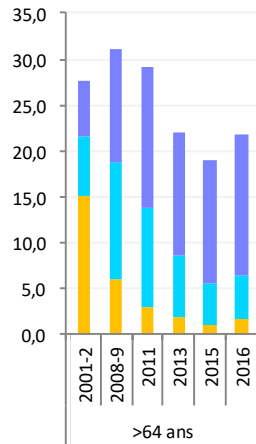
Effet direct : quasi-disparition des IIP à sérotype couvert par PCV13 (3 et 19F exceptés)
 Emergence de sérotypes non couverts par PCV13 : 24F et 8



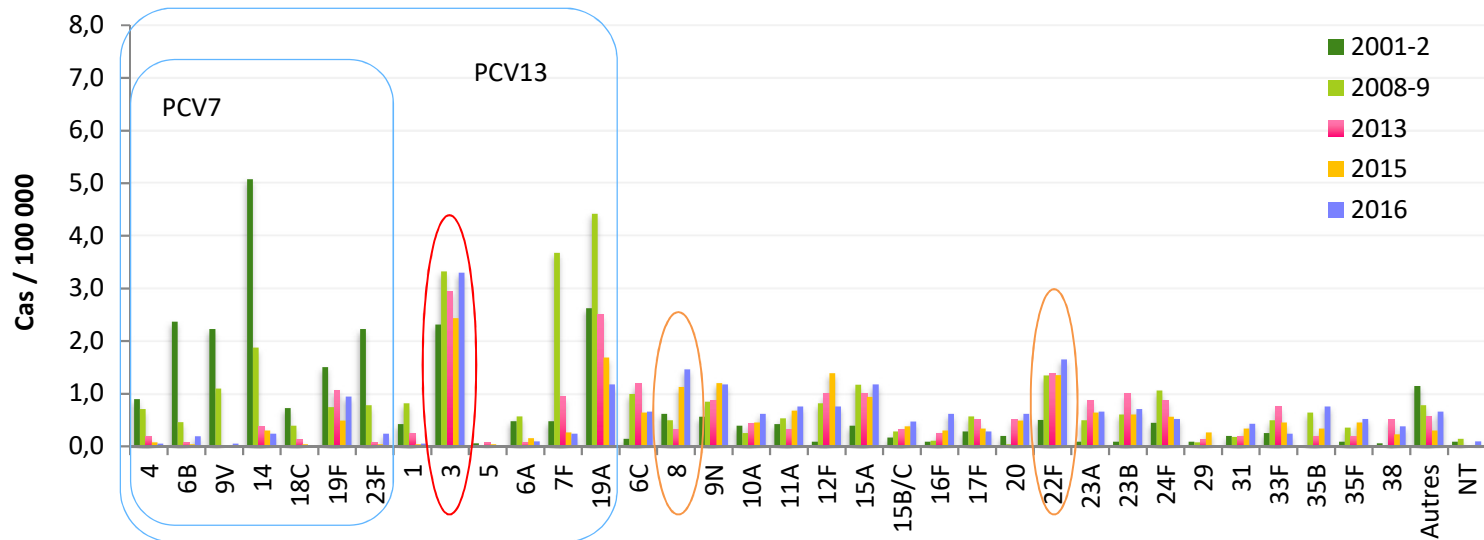
	2001	2009	2013	2015	2016
Nombre de cas	227	277	110	136	138

Taux d'incidence : Données EPIBAC-SantéPublique France
 CNRP-ORP, Données 2017, non publiées

Incidence IPP par sérotype, adultes > 64 ans 2001-2016



Effet indirect : quasi-disparition des IIP à sérotype couvert par PCV13 (3 et 19F exceptés)
 Emergence de sérotypes non couverts par PCV13 : 22F et 8



	2001	2009	2013	2015	2016
Nombre de cas	556	499	351	507	461

Taux d'incidence : Données EPIBAC-SantéPublique France
 CNRP-ORP, Données 2017, non publiées

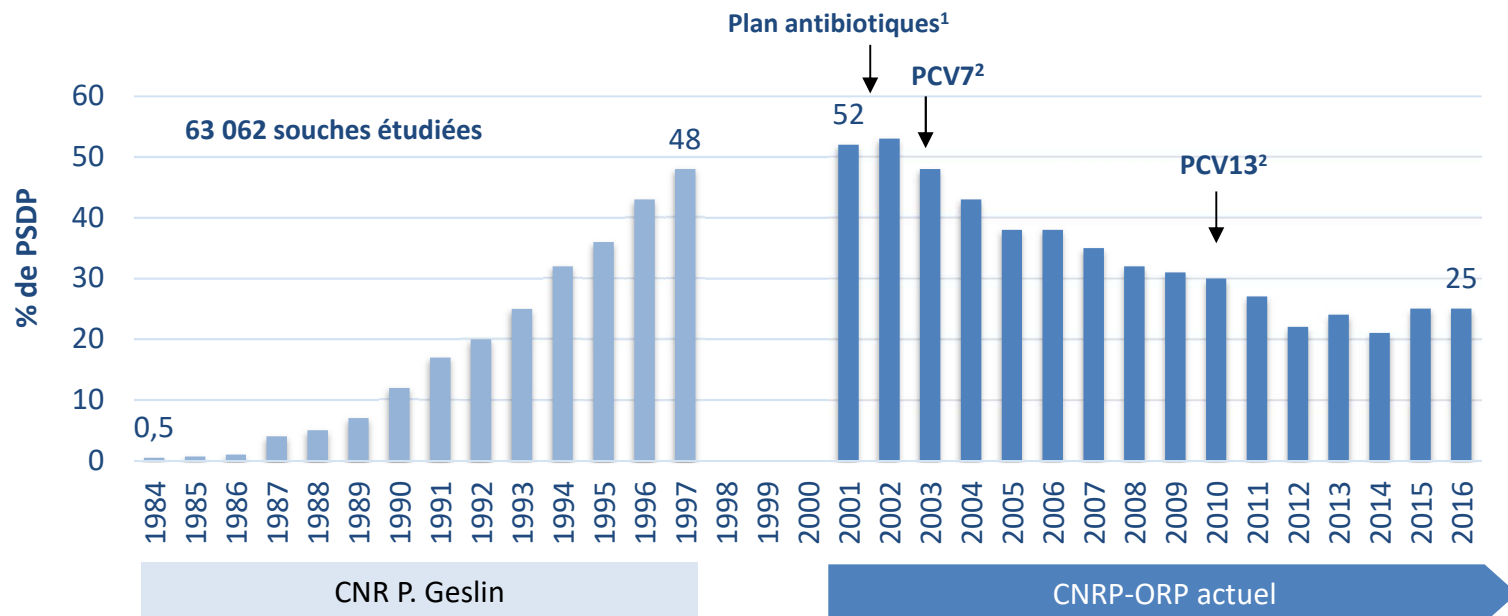
Couverture sérotypique des vaccins dans les IIP en 2016

Groupe d'âges	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	N	PCV7	PCV13	VPP23	N	PCV7	PCV13	VPP23
0-23 mois	66	8%	12%	45%*	75	2,7%	16%	56%*
24-59 mois	21	0%	5%	24%	42	0,0%	14%	45%
5-15 ans	27	15%	22%	59%	28	3,6%	14%	61%
16-64 ans	168	5%	17%	57%	171	7,0%	25%	74%
>64 ans	108	9%	27%	60%	261	9,1%	33%	69%
Total	390	7%	19%	54%	577	6,7%	25%	67%

* PPV23 non indiqué avant l'âge de 2 ans.

CNRP-ORP, Données 2017, non publiées

Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP)



¹http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm

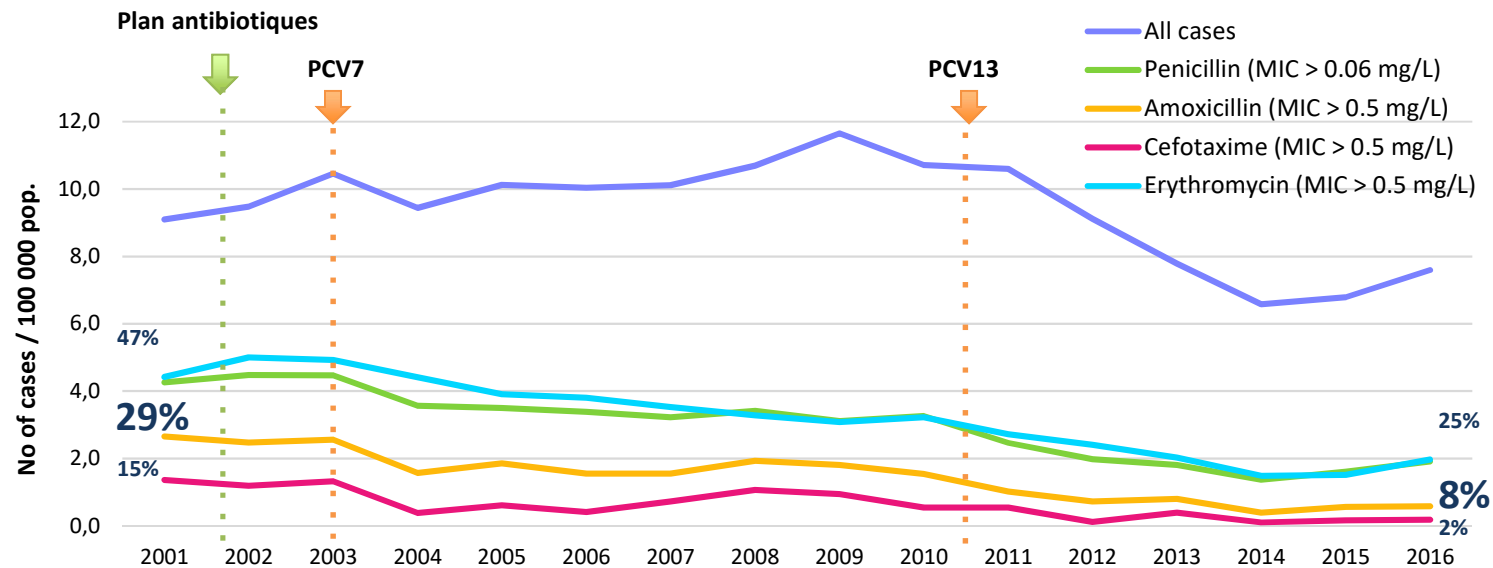
²Vaccin conjugué pneumococcique (PCV)

CNRP-ORP, Données 2017, non publiées

Incidence des IIP en France, 2001-2016

Baisse conjointe

- De l'incidence des souches invasives
- De la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines

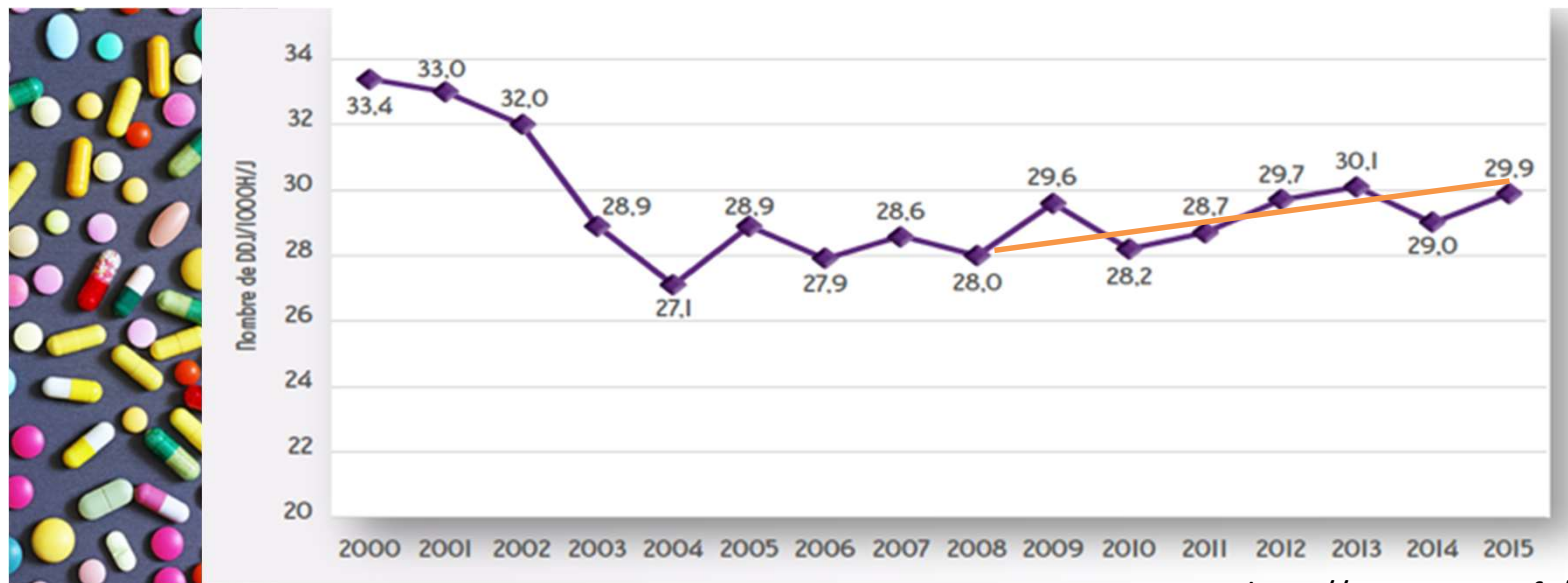


En 2016 : 99% des souches isolées de bactériémies ont une CMI d'amoxicilline < 2 mg/L
→ à considérer Amoxicilline S dans le cadre d'une pneumonie (CA-SFM EUCAST)

Taux d'incidence : EPIBAC-Santé Publique France
CNRP-ORP, Données 2017 non publiées.

Consommation d'antibiotiques en France

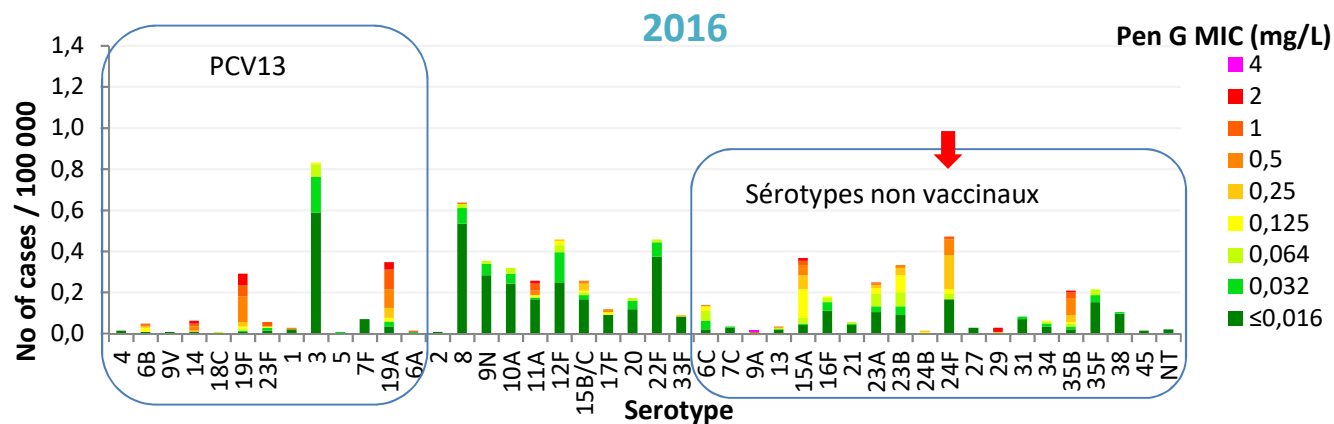
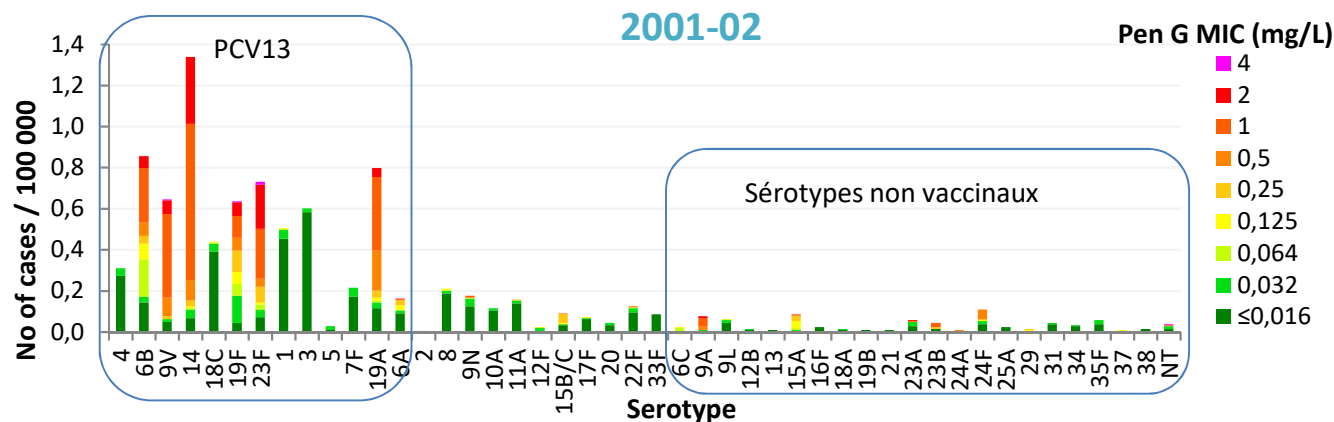
Secteur de la ville, 2000-2015



<http://ansm.sante.fr/>

Avec une DDJ de 29,9 pour 1000 hab. en 2015, la France reste un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques dans la communauté (+30 % comparé à la moyenne européenne)

Sérotypes des infections invasives selon leur sensibilité à la pénicilline G

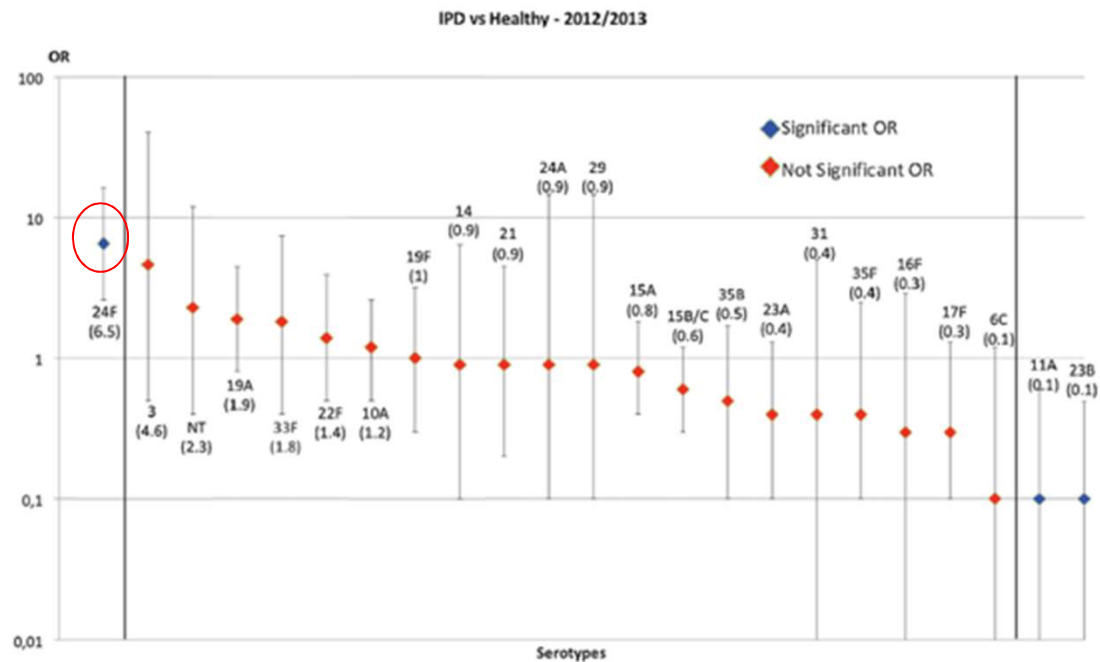


En 2016, les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline sont observées en majorité parmi les sérotypes non vaccinaux

Taux d'incidence : EPIBAC-Santé Publique France
 CNRP-ORP, Données 2017 non publiées.

Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children

Emmanuelle Varon^a, Robert Cohen^{b,c,d,e,f}, Stéphane Béchet^{d,e}, Catherine Doit^{g,h}, Corinne Levy^{b,c,d,e,*}



Le sérotype 24F émergent chez l'enfant, a été très souvent isolé d'infections invasives, mais rarement du rhinopharynx de porteurs sains en 2012-13 : il présente un potentiel invasif (OR 6,5) significativement plus élevé que les autres sérotypes.



Volume 58, Issue 7
1 April 2014

Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Community-Acquired Pneumonia in Children

F. Angoulvant,^{1,2} C. Levy,^{1,3,4} E. Grimprel,^{1,5} E. Varon,⁶ M. Lorrot,^{1,7} S. Biscardi,^{1,8} P. Minodier,^{1,9} M. A. Dommergues,^{1,10} L. Hees,^{1,11} Y. Gillet,^{1,11} I. Craiu,^{1,12} F. Zenkhri,^{1,12} F. Dubos,^{1,13} C. Gras-Le Guen,^{1,14} E. Launay,^{1,14} A. Martinot,^{1,13} and R. Cohen^{1,3,4,15}

- 8 pediatric emergency departments
- from June 2009 to May 2012
- 953 274 pediatric emergency visits

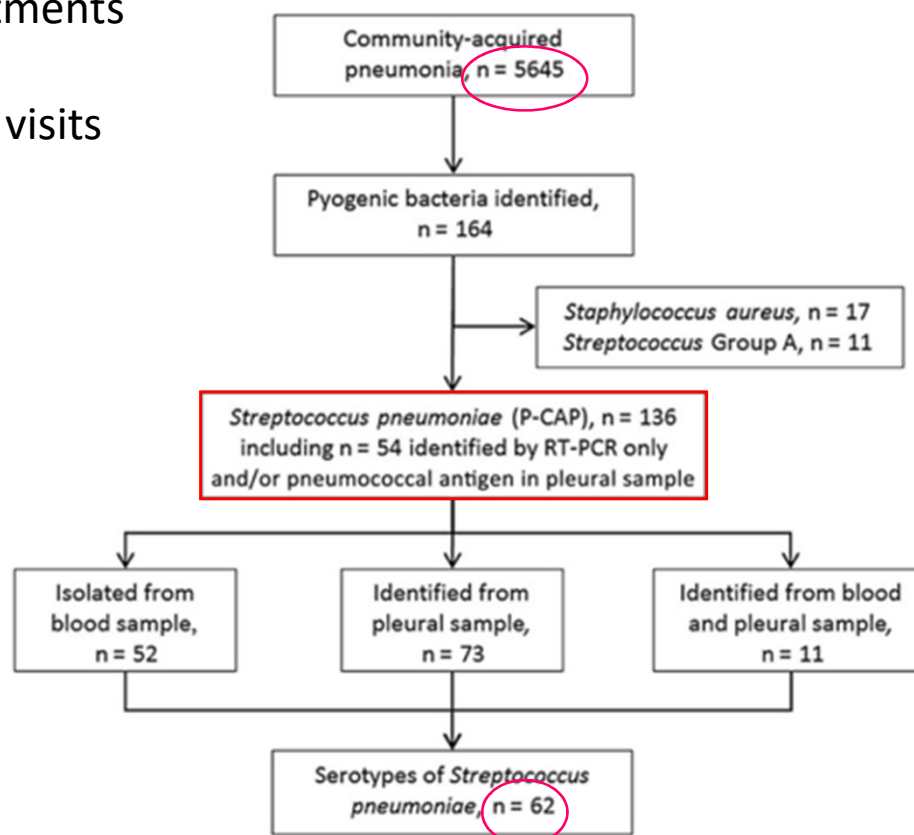


Table 2. Evolution of Community-Acquired Pneumonia Cases During the Three 1-Year Study Periods

Characteristic	Periods			P Value ^b	% of Reduction Comparing Pre vs Post
	Pre-PCV13 ^a (n = 2060)	Transitional (n = 1860)	Post-PCV13 (n = 1725)		
Age, y, median (Q1–Q3)	2.9 (1.4–4.7)	3.1 (1.4–5.3)	3.4 (1.7–5.6)	<.001	
<2 y	757 (36.8%)	645 (34.7%)	516 (29.9%)	<.001	-31.8%
2–5 y	833 (40.4%)	723 (38.9%)	695 (40.3%)	<.001	-16.6%
≥5 y	470 (22.8%)	492 (26.5%)	514 (29.8%)	<.001	
CRP level >120 mg/dL	408 (41.3%)	312 (37.2%)	235 (29.7%)	<.001	-42.4%
PCT level >4 ng/mL	116 (40.1%)	87 (34.4%)	63 (27.3%)	.002	-45.7%
Pleural effusion	167 (8.1%)	119 (6.4%)	79 (4.6%)	<.001	-52.7%
P-CAP	64 (3.1%)	48 (2.6%)	24 (1.4%)	.002	-62.5%

Serotypes	Total Isolates	Period		
		Pre-PCV13	Transitional	Post-PCV13
PCV7	2	0	2	0
14	1	0	1	0
19F	1	0	1	0
Additional PCV13 ^a	51	27	17	7
1	27	12	10	5
3	4	2	2	0
7F	7	5	1	1
19A	13	8	4	1
NVS	9	3	3	3
10A	1	0	0	1
12F	1	0	1	0
15A	1	1	0	0
16F	1	0	1	0
19 ^b	1	0	1	0
23A	1	1	0	0
24B	1	1	0	0
24F	1	0	0	1
33F	1	0	0	1
Total	62	30	22	10

Baisse significative

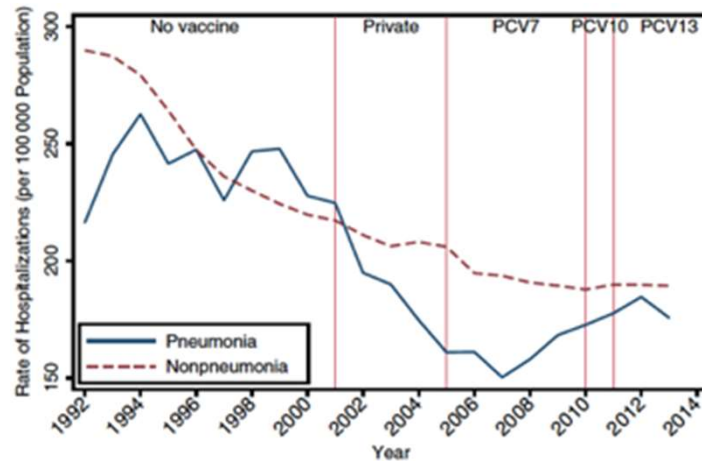
- PAC toutes causes chez l'enfant, ++ < 2 ans
- Pleurésies
- PAC à pneumocoque, liée à une baisse des sérotypes vaccinaux

Impact of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia Hospitalizations and Related Costs in Ontario: A Population-Based Ecological Study

Dara Lee Luca,¹ Jeffrey C. Kwong,^{2,3,4,5,6} Anna Chu,² Beate Sander,^{2,3,7} Ryan O'Reilly,⁷ Allison J. McGeer,^{5,8} and David E. Bloom⁹

¹Mathematica Policy Research, Cambridge, Massachusetts; ²Institute for Clinical Evaluative Sciences; ³Public Health Ontario; ⁴Department of Family and Community Medicine and ⁵Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto; ⁶University Health Network; ⁷Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto; and ⁸Sinai Health System, Toronto, Ontario, Canada; and ⁹Harvard T.H. Chan School of Public Health, Harvard University, Boston, Massachusetts

Clinical Infectious Diseases® 2017



- Baisse significative des hospitalisations pour PAC à la suite du financement public des vaccins conjugués
- Accentuation de cette baisse avec l'élargissement de la couverture sérotypique

Change in No. of hospitalizations (95% CI), %

	Privately purchased	Publicly funded		
Age group, y	PCV7	PCV7	PCV10	PCV13
0-2	-16.8 (-19.8 to -13.8)	-34.2 (-36.8 to -31.5)	-37.8 (-43.0 to -32.4)	-45.3 (-50.7 to -39.8)
5-17	-3.6 (-7.3 to 0.2)	-12.3 (-16.0 to -8.6)	-25.6 (-33.7 to -17.4)	-80.7 (-87.2 to -74.1)
18-39	-16.6 (-20.0 to -13.2)	-21.9 (-25.1 to -18.7)	-3.1 (-8.8 to 2.6)	-3.1 (-6.5 to 0.4)
40-64	-5.7 (-7.7 to -3.7)	-2.2 (-4.0 to -0.4)	15.0 (12.0-18.0)	19.7 (17.8-21.5)
65-74	-21.8 (-23.9 to -19.6)	-43.1 (-45.2 to -41.0)	-36.7 (-40.4 to -33.0)	-27.7 (-31.1 to -24.3)
75-84	-23.3 (-25.0 to -21.6)	-46.2 (-47.9 to -44.6)	-47.7 (-50.7 to -44.7)	-39.6 (-42.4 to -36.9)
> 84	-16.3 (-18.4 to -14.3)	-40.3 (-42.2 to -38.4)	-46.8 (-49.9 to -43.7)	-38.2 (-41.0 to -35.4)

Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands



A.M.M. van Deursen^{a,b,c,1}, T.M. Schurink-van't Klooster^{d,1}, W.H. Man^{a,c}, J. van de Kasstele^e, A.B. van Gageldonk-Lafeber^d, P.C.J.L. Bruijning-Verhagen^{b,d}, H.E. de Melker^d, E.A.M. Sanders^{a,d}, M.J. Knol^{d,*}

^aDepartment of Pediatric Immunology and Infectious Diseases, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Centre Utrecht, The Netherlands

^bJulius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, The Netherlands

^cResearch Centre Spaarne Gasthuis Academy, Hoofddorp, The Netherlands

^dDepartment of Epidemiology and Surveillance, Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, The Netherlands

^eDepartment of Statistics, Informatics and Mathematical Modelling, National Institute for Public Health and the Environment, The Netherlands

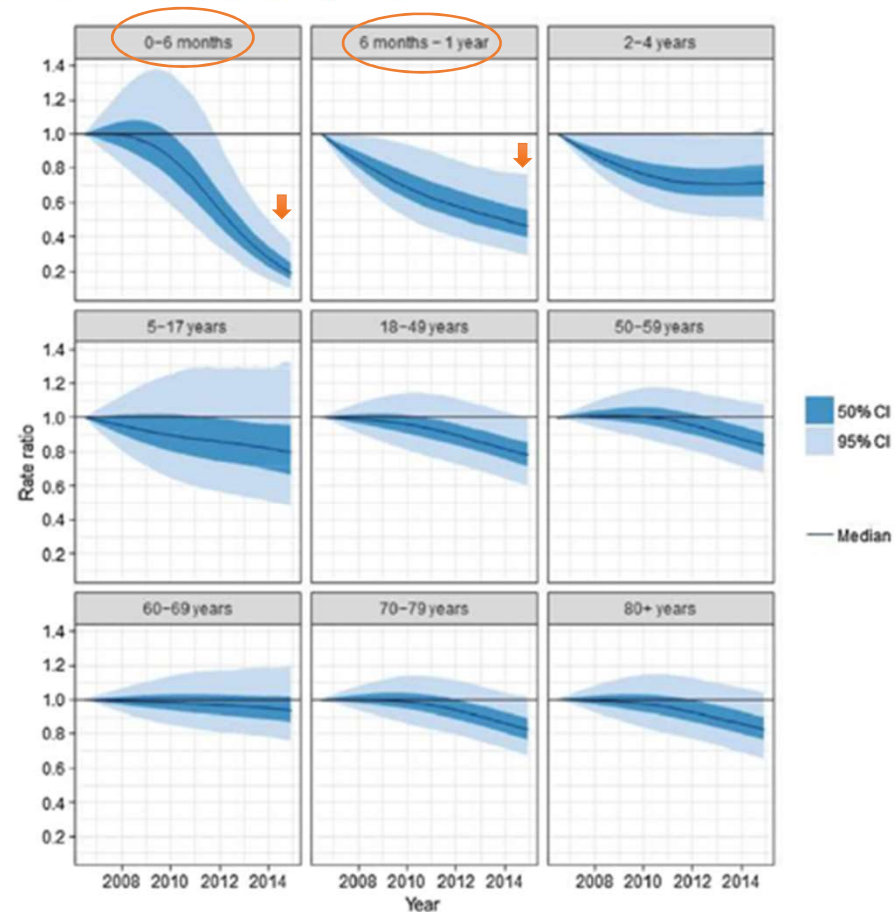
Analyse de séries chronologiques (Modèle de Poisson)

- PCV7 en 2006 (3 doses +1 rappel)
- PCV10 en 2011 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F ; 3 doses +1 rappel)
- PCV10 (2 doses +1 rappel) en 2013

Après l'introduction du PCV7, puis du PCV10, les hospitalisations pour PAC ont significativement baissé chez les enfants < 2 ans par rapport aux estimations du modèle en l'absence de programme de vaccination

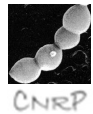
Aucune baisse n'est significative dans la population non vaccinée :

- Place des sérotypes 3 et 19A ?
- Autres sérotypes non vaccinaux ?



CAP hospitalization rate ratios, 2006-2014

Infections invasives à pneumocoque de l'adulte – Etude SIIPA



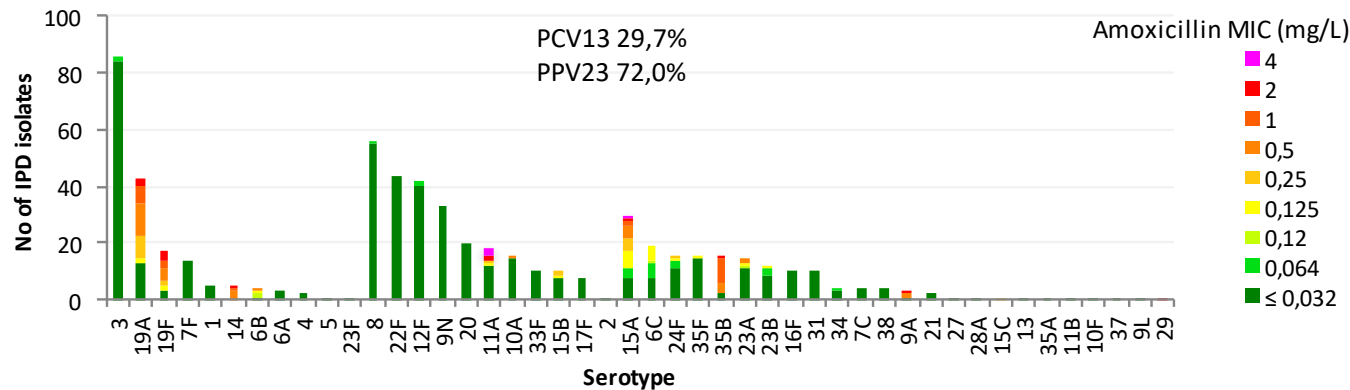
Surveillance active – réseaux de 26 hôpitaux

Financements : SPF, SPILF, Pfizer

- 649 IIP de juin 2014 à déc 2016
 - Age moyen : 68,6 ± 17,6 ans ; M/F : 1,14
 - 79% pneumonies communautaires
 - Mortalité : 20,5% et 30,0% en USI

	n	%	CFR
No risk	95	14,6%	10,5%
At risk	321	49,5%	20,9%
At high-risk	233	35,9%	24,0%

Vaccinés contre le pneumocoque : 6,5% alors que 82% ont consulté un médecin dans l'année précédente



Sérotype 3 : prédominant (14%) chez l'adulte

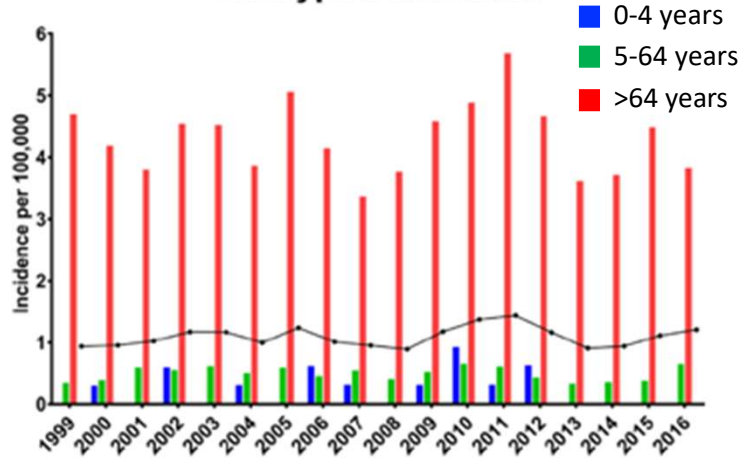
- IPP graves : 60% versus 44% pour les autres sérotypes (p=0,005)
- Pas de surmortalité : 16% versus 21% pour les autres (p=0,2)

J Gaillat *et al.* pour le groupe SIIPA
ECCMID 2018

The incidence of invasive pneumococcal serotype 3 disease in the Danish population is not reduced by PCV-13 vaccination

Hans-Christian Slotved^{1,2,3}, Tine Dalby⁴, Zitta Barrella Harboe^{5,6},
 Palle Valentiner-Branth⁷, Victoria Fernandez de Casadevante⁸, Laura Espenhain⁹,
 Kurt Fuursted¹⁰, Helle Bossen Konradsen¹¹

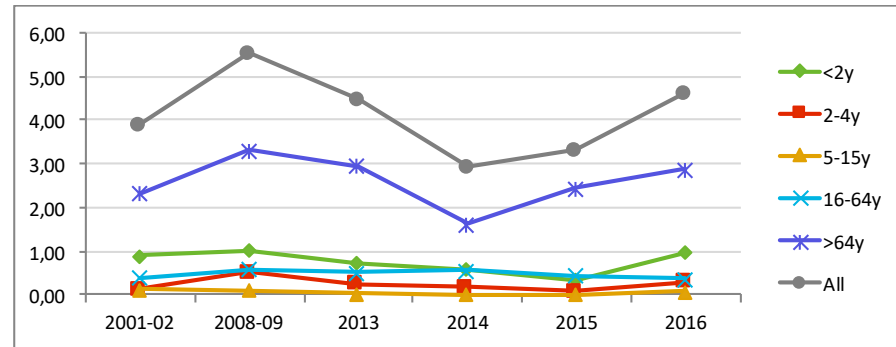
Serotype 3 incidence



Heliyon 2 (2016) e00198

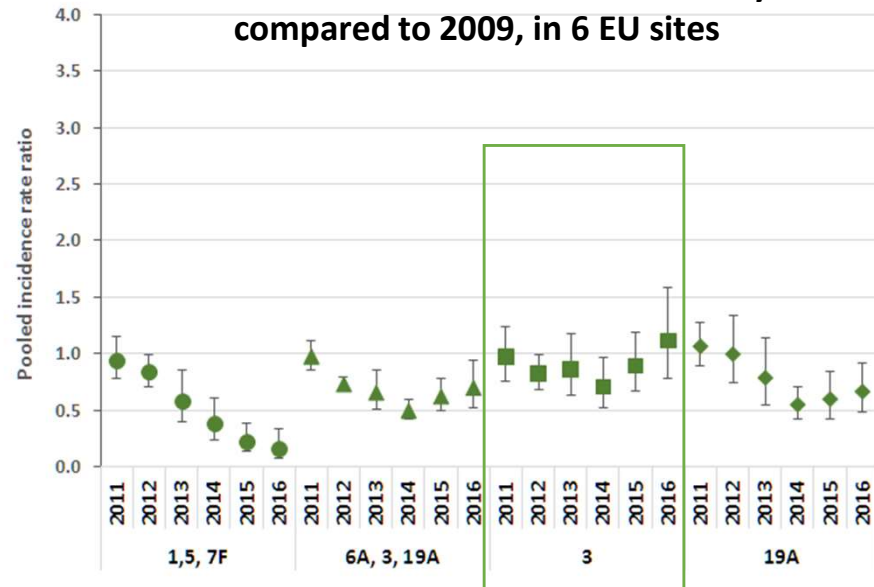
Le peu d'impact du PCV13 sur l'incidence des IIP de sérotype 3 (adultes ++) a été rapporté dans plusieurs pays.

Incidence des IIP de sérotype 3 en France, 2001-2016



Taux d'incidence : EPIBAC-Santé Publique France
 CNRP-ORP, Données 2017 non publiées.

Rate ratio of IPD incidence in adults ≥ 65 years compared to 2009, in 6 EU sites



G Hanquet, C Savulescu and the SpIDnet / I-MOVE + group
 Lisbon, 2017

Messages-clés

- Le pneumocoque est la 1ère cause des méningites et des pneumonies bactériennes, responsables d'une **mortalité élevée**
- Les facteurs de risque d'infection à pneumocoque sont connus
 - L'âge, facteur favorisant indépendant
 - Les comorbidités, insuffisance d'organe, immunodépression...
 - La vie en institution
- Ce sont des **infections à prévention vaccinale**
- Nous disposons de 2 vaccins qui ont des indications spécifiques :
 - Vaccin conjugué Prevenar13® obligatoire pour tous les enfants à partir de 2 mois
 - 2 doses à 2 et 4 mois et un rappel à 12 mois
 - 3 doses et un rappel pour les prématurés
 - Vaccin polysidique 23-valent Pneumovax® dans un schéma initié par Prevenar13® recommandé pour les patients à risque à partir de l'âge de 2 ans.

Conclusion

- Depuis l'introduction des PCV dans le calendrier vaccinal des enfants < 2 ans, l'épidémiologie des pneumocoques a changé radicalement
 - Modification de la distribution des sérotypes
 - ↳ ↳ ↳ vaccinaux PCV13, sauf 3 (et 19F)
 - ↳ ↳ Pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines
 - ↳ ↳ Incidence des infections invasives
 - Dans la population ciblée par le vaccin
 - Dans les autres groupes d'âge
 - ↗ non vaccinaux (remplacement)
 - Péni-S : 8, 22F, 12F, 9N
 - PSDP : 24F, 15A, 23A, 23B, 35B
 - ↗ progressive de l'incidence des infections invasives liées aux sérotypes non vaccinaux
- Dans un contexte de forte consommation ATB en médecine ambulatoire

Perspectives

- Intérêt d'une surveillance microbio-clinique
 - Evaluer l'impact de la vaccination
 - Suivre l'évolution des résistances
 - Comprendre la pathogénicité des sérotypes émergents
 - Adapter la formule des futurs vaccins
- Encourager le bon usage des antibiotiques pour limiter l'émergence de clones résistants de sérotypes non vaccinaux



18 novembre 2016 | Communiqué de presse

Mieux prescrire les antibiotiques pour les infections respiratoires hautes et les infections urinaires

<http://www.has-sante.fr>

<http://cnr-pneumo.fr>

Remerciements

- **Les microbiologistes des ORP dont les coordinateurs :**
Gabriel AUGER, Régine BARADUC, Nathalie BRIEU, Michel BRUN,
Julie CREMNITER, Jean-Winoc DECOUSSER, Alain GRAVET, Claire GOULARD de CURRAIZE,
Hélène GUET-REVILLET, Tahar HADOU, Farida HAMDAD, Christophe ISNARD, Marie KEMPF,
Philippe LANOTTE, Isabelle PATRY, André PECHINOT, Isabelle PELLOUX, Olivia PEUCHANT,
Marie-Cécile PLOY, Josette RAYMOND, Raymond RUIMY, Christine SEGONDS, Didier TANDÉ,
Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.
- **Santé publique France :** Emmanuel BELCHIOR, Costas DANIS, Scarlett GEORGES et Daniel LEVY-BRUHL
- **ACTIV :** Corinne LEVY, Stéphane BECHET, Claire Prieur et Robert COHEN
- **CNRP :** Jameel BATAH, Cécile CULEUX, Assiya EL-MNIAI, Nadya HAMOUDA et Melissa AZOUAOU.

<http://cnr-pneumo.fr>