



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PATHOGÈNES

Pneumocoque

Pneumococcus

E. Varon^a, C. Janssen^{b,*}

^a Centre national de référence des pneumocoques, centre de recherche clinique et biologique, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^b Groupe prévention SPILF, service des maladies infectieuses, centre hospitalier Annecy-Genève, 1, avenue de l'Hôpital, 74374 Épagny-Metz-Tessy cedex, France

Disponible sur Internet le 12 décembre 2024

Le but de cette mise au point est de répondre aux questions suivantes : quels sont les vaccins pneumococciques disponibles et dans quelles indications selon quels schémas, quels en sont les bénéfices respectifs, place et intérêt de la revaccination, faut-il vacciner les hypogammaglobulinémies secondaires ?

Les nouvelles recommandations de la vaccination pneumocoque figurent dans calendrier vaccinal de 2024 [1] et les recommandations HAS [2].

Quels sont les vaccins pneumococciques disponibles ?

Plusieurs vaccins anti-pneumococciques sont actuellement disponibles en France :

- PREVENAR20[®], vaccin conjugué 20-valent (VPC20), qui contient les valences supplémentaires 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F et 33F par rapport au 13-valent, et qui est indiqué en France chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus ;
- Vaxneuvance[®], vaccin conjugué 15-valent (VPC15), qui contient les valences supplémentaires 22F et 33F par rapport au 13-valent, et qui est indiqué en France chez l'enfant âgé de 6 semaines à 18 ans ;
- Pneumovax[®], vaccin polysidique 23-valent (VPP23) est encore disponible mais n'a plus d'indication chez l'adulte. Il reste indiqué dans le schéma combiné chez l'enfant de plus de 5 ans et moins de 18 ans.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cjanssen@ch-annecygenevois.fr (C. Janssen).

Les vaccins conjugués 15 et 20 valent entraînent une réponse immunitaire thymo-dépendante (cellules B et T), dès les premières semaines de vie. Il s'agit d'une réponse humorale et muqueuse avec mise en place d'une mémoire immunitaire, dirigée contre 15 ou 20 sérotypes. Les vaccins conjugués préviennent les infections à pneumocoques dont le sérotype est inclus dans le vaccin mais également le portage rhinopharyngé, phase initiale indispensable à l'infection pneumococcique (effet direct). Son effet sur le portage permet de limiter la circulation et l'acquisition des sérotypes vaccinaux dans la population non vaccinée (effet indirect). Ils induisent donc une immunité de groupe en cas de couverture vaccinale élevée. Les vaccins 7 et 13 valents conjugués n'ont plus d'indication en France.

Le vaccin polysaccharidique 23 valent entraîne une réponse immunitaire thymo-indépendante à partir de l'âge de 2 ans avec prolifération des cellules B spécifiques et différenciation en cellules productrices d'anticorps sans le concours des cellules T-auxiliaires. « Il s'agit d'une réponse humorale, sans réponse mémoire, dirigée contre 23 sérotypes ». Il protège des infections invasives dues aux sérotypes vaccinaux, mais il ne prévient pas le portage rhinopharyngé.

Les sérotypes couverts par chaque vaccin sont précisés dans le [Tableau 1](#).

Les nouveaux vaccins conjugués, avec une meilleure couverture sérotypique comme le VPC20, rendent possible une simplification du schéma de vaccination des adultes à risque, ce qui devrait permettre d'améliorer la couverture vaccinale dans cette population.

Les vaccins ayant récemment été approuvés par les autorités sanitaires transatlantiques ou en développement avancé sont au nombre de deux. Le vaccin conjugué 21 valent a été approuvé par la FDA en juin 2024 et par les autorités sanitaires du Canada en juillet 2024. Il devrait être présenté à l'EMA. Ce vaccin est complémentaire aux vaccins 15 et 20 valent en termes de couverture sérotypique pneumococcique et pourrait permettre de revoir à nouveau les stratégies vaccinales. Le vaccin conjugué 24 valent est en développement et élargit à nouveau la couverture sérotypique.

En 2022, la couverture sérotypique du VPC13 et du VPP23 était respectivement de 37 % et de 70 % pour les infections invasives de l'adulte de plus de 64 ans ([Tableau 2](#)) [3]. De façon plus spécifique, parmi les pneumonies bac-

tériémiques de l'adulte étudiées en 2022 dans le cadre de l'étude SIIPA (226 souches étudiées) [4], 35 % étaient dues à des pneumocoques de sérotypes couverts par le VPC13, le sérotype 3 représentant à lui seul 23 % des cas, à égalité avec le sérotype 8 (23 % des cas). La couverture sérotypique du VPC15, VPC20, et VPP23 était respectivement de 40 %, 71 % et 77 % ([Tableau 2](#)).

En France, sous l'effet indirect de la vaccination des enfants de moins de 2 ans, l'épidémiologie des infections invasives s'est modifiée, et en 2022 est caractérisée dans la population adulte, par la forte implication des sérotypes 8 (VPC20) et 3 (VPC13), les sérotypes 22F et 33F (VPC15) ayant un rôle plus modeste. Cette distribution des sérotypes responsables d'infections invasives permet d'expliquer, d'une part, l'avantage attendu important du VPC20, et, d'autre part, le faible écart observé entre la couverture sérotypique du VPC20 et celle du VPP23, et ce, quel que soit le groupe d'âge considéré. Les données sont décrites sur la [Fig. 1](#).

Quel schéma, pour qui ?

Depuis les recommandations du HCSP 2017, chez l'adulte, la vaccination anti-pneumococcique n'a plus d'indication sur l'âge mais sur les comorbidités avec une extension aux situations dites à risque.

Les patients à haut risque sont les patients immunodéprimés : aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures), atteints de déficits immunitaires héréditaires, infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique, sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, greffés de cellules souches hématopoïétiques, traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, atteints de syndrome néphrotique ([Tableau 3](#)).

Les patients à risque sont les patients non immunodéprimés mais porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection à pneumocoque : cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème, asthme sévère sous traitement continu, insuffisance rénale, hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non, diabète non équilibré par le simple régime,

Tableau 1 Différents vaccins polysaccharidiques et conjugués disponibles et en cours de développement avec précision des sérotypes vaccinaux couverts.

Serotypes	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14C	18C	19A	19F	23F	8A	10A	11A	12F	15B	22F	33F	2A	9N	17F	20A	15A	16F	23A	23B	24F	31A	35B		
Polysaccharidique vaccine																																	
PPSV23																																	
Conjugate vaccineS																																	
PCV13																																	
PCV15																																	
PCV20																																	
PCV21																																	
PCV24																																	

Tableau 2 Couverture sérotypique des vaccins dans les infections invasives à pneumocoque en 2022.

Groupe d'âges	Infections invasives			
	VPC13 (%)	VPC15 (%)	VPC20 (%)	VPP23 (%)
0–23 mois	14	24	50	55
24–59 mois	19	24	54	54
5–15 ans	17	23	54	57
16–49 ans	28	30	62	71
50–64 ans	28	34	63	69
65–85 ans	38	41	64	70
> 85 ans	30	39	61	72
Total	27	33	60	66

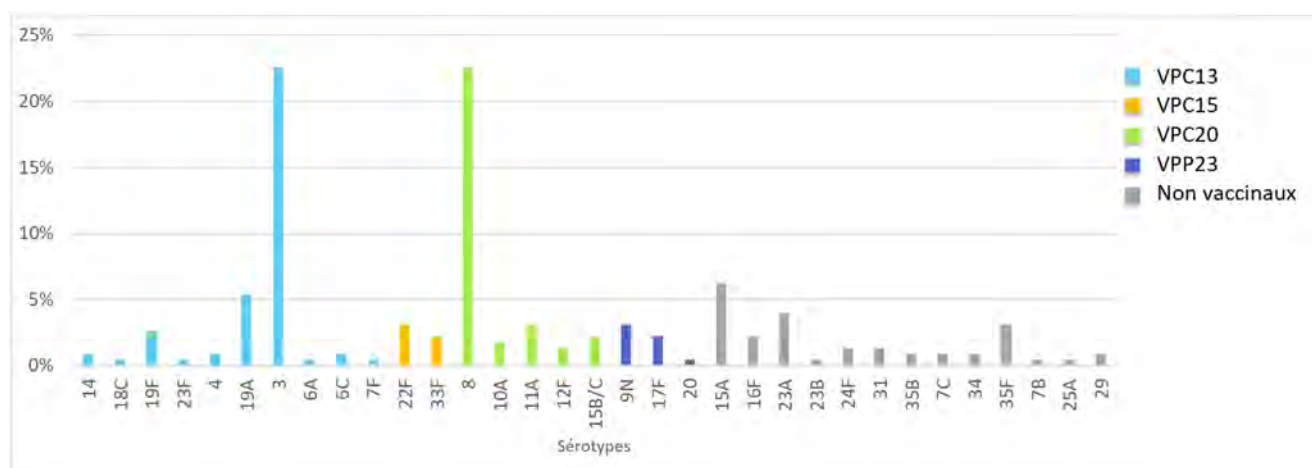

Figure 1. Distribution des sérotypes responsables de pneumonies bactériémiques chez l'adulte en France en 2022 (SIIPA).

Tableau 3 Recommandations vaccinales anti-pneumococcique – adultes à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque.

Recommandations vaccinales anti-pneumococcique – de 5 ans à 17 ans à risque élevé d'infection à pneumocoque

Enfants et adolescents non vaccinés antérieurement

 Une dose de VPC13 Prevenar13[®] ou de VPC15 Vaxneuvance suivie d'une dose de VPP23 au moins deux mois après la dose de VPC

Enfants et adolescents vaccinés antérieurement

 avec la séquence VPC13 Prevenar13[®]-VPP23 ou VPC15 Vaxneuvance -VPP23

Une dose de VPP23 5 ans après la précédente avec le VPP23

 Une dose de VPC13 Prevenar13 ou de VPC15 Vaxneuvance[®] 1 an après la vaccination par VPP23

Une dose de VPP23 5 ans après la précédente

Recommandations vaccinales anti-pneumococcique – adultes à risque élevé d'infection à pneumocoque

 Une dose Vaccin conjugué 20-valences Prevenar20[®] une dose unique

 Respecter un délai d'un an après l'administration d'un VPC13 Prevenar13[®] ou VPP23 Pneumovax[®]

 Respecter un délai de 5 ans après l'administration d'un schéma complet associant VPC13 Prevenar13[®] -PVPP23 Pneumovax[®]

VPC20 : Vaccin conjugué 20-valences VPC15 : Vaccin conjugué 15-valences VPC13 : Vaccin conjugué 13-valences

VPP23 : Vaccin polysaccharidique 23-valences

patients présentant une brèche ostéoméningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire. Les recommandations de vaccination anti pneumococcique selon l'âge, pour vacciner tous les plus de 65 ans, sont en cours d'évaluation par le Comité Technique des Vaccination de la HAS [5].

Depuis le rapport de l'HAS publié en juillet 2023, avec la mise à disposition du VPC20 en France, il n'y a plus d'indication à utiliser le schéma combiné associant VPC13 et VPP23. La vaccination des personnes à risque repose sur la vaccination par le VPC20. Une dose vaccinale est indiquée chez les personnes non vaccinées. Si le patient a déjà été vacciné par VPC13 ou VPP23 avec une dose unique, attendre un an et injecter une dose de VPC20. Si le patient a été vacciné avec le schéma combiné VPC13 puis VPP23 injecter une dose de VPC20 5 ans plus tard. La nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de VPC 20 n'est pas établie à ce jour. Il n'est pas recommandé de campagne de rattrapage de vaccination.

Pour les patients de 16 à 18 ans pris en charge en pneumologie adulte, le schéma vaccinal combiné est toujours indiqué en remplaçant le VPC13 par le VPC15.

Y a-t-il un intérêt à revacciner ? Si oui, par quel vaccin, dans quel délai, pour quels patients ?

La durée d'efficacité des vaccins pneumococciques dépend directement de la persistance d'un taux d'anticorps protecteur. Les données avec les vaccins récents sont par définition à collecter pour répondre à la question. On peut reprendre les données concernant le vaccin VPC13 valent afin de comprendre le choix d'écarter le vaccin polysaccharidique (VPP23). Le taux d'anticorps protecteur n'a été défini que chez l'enfant à 0,35 µg/mL [6]. La concentration décroît rapidement dès la 1^{re} année post-vaccination avec en fin de 2^e année un taux sensiblement supérieur au taux pré-vaccination avec le VPP23 [7]. La décroissance des taux d'anticorps avec les deux types de vaccins est superposable [8,9]. Sur le plan clinique, l'efficacité maximale avec le VPP23 est observée dans les 2 ans qui suivent la vaccination, pour baisser ensuite entre la 2^e et la 5^e année. Cette décroissance est d'autant plus importante que le sujet est âgé [10,11]. Avant 2 ans le VPP23 n'est pas immunogène.

La durée d'efficacité avec le VPC13 paraît plus longue au vu des résultats de l'étude CAPITA, avec la persistance d'une protection à au moins 3,9 ans, fin du suivi de l'étude [12]. Actuellement, nous ne disposons pas de données suffisantes pour conclure concernant les vaccins 15 et 20 valent et donc pour recommander un rappel chez l'adulte à risque.

Il paraîtrait logique chez des patients à risque de répéter les injections tous les 5 ans [13], mais on ne peut certifier l'efficacité de cette attitude. Des données de persistance d'immunogénicité sont attendues pour définir la stratégie de rappel vaccinal.

Y a-t-il un intérêt à vacciner des patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire ?

Les hypogammaglobulinémies secondaires sont souvent diagnostiquées à l'occasion d'infections respiratoires récurrentes chez un adulte. Seules, les hypogammaglobulinémies primitives ont été abordées dans les recommandations françaises [14]. Le bénéfice de la vaccination chez ces patients recevant un traitement de substitution par immunoglobulines est à démontrer. L'indication des vaccinations dans cette population est débattue [15]. Toutefois, les données disponibles laissent penser que la vaccination antigrippale et la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque pourraient être bénéfiques [14].

Les causes d'hypogammaglobulinémie secondaire sont multiples avec des niveaux différents quantitatifs et qualitatifs : insuffisance rénale chronique, voire de syndrome néphrotique, cirrhose, pertes digestives, quelques rares pathologies pulmonaires. Il s'agit le plus souvent de perte des IgG et A, plus rarement des IgM. Les taux d'IgG peuvent être < 2 g/L. On ne peut préjuger de la réponse vaccinale. Devant cette incertitude, les vaccins dTcP et VPC20 doivent être administrés avec un dosage des anticorps pré-vaccinaux et à 1 mois post-vaccination pour évaluer l'intensité de la réponse immunitaire. En cas de réponse adéquate, on peut considérer qu'il n'y a pas de corrélation entre la clinique et le déficit humoral. L'absence de réponse justifie la substitution en immunoglobulines toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir des concentrations résiduelles d'IgG de 5 à 7 g/L [16,17].

L'intérêt de la vaccination est probablement limité dans cette indication, néanmoins, le bénéfice n'est pas exclu et l'innocuité de ces vaccins permet leur prescription. L'idéal est de s'assurer de la réponse immunitaire.

Déclaration de liens d'intérêts

CJ : consultant (Pfizer, MSD, Moderna, Novavax, GSK, AstraZeneca, Sanofi), invitation congrès (Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD), advisory board (GSK, Sanofi, MSD).

EV : invitation congrès (Pfizer, MSD), advisory board (Pfizer, MSD); paiement à mon établissement.

Références

- [1] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [Internet]; 2024. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.
- [2] Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque – place du vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte [Internet]; 2023. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/>

- [application/pdf/2023-08/strategie_de_vaccination_contre_les_infections_a_pneumocoque_place_du_vaccin_pneumococcique_polyosidique_conjugué_20-valent_.pdf.](#)
- [3] Varon E. Rapport CNRP 2022, CNRP – données épidémiologiques de la surveillance en 2022.
- [4] Janssen C, Varon E, Labrunie A, et al. Facteurs de risque des formes sévères d'infections invasives à pneumocoques : étude prospective multicentrique chez l'adulte en France. Étude du groupe SIIPA [Internet]. Deauville, France; 2024. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/fr/jni24-posters.html>.
- [5] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3552943/fr/elargissement-des-criteres-d-eligibilite-a-la-vaccination-antipneumococcique-chez-les-adultes-note-de-cadrage.
- [6] Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:839–46.
- [7] Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* 2011;7:919–28.
- [8] De Roux A, Schmöele-Thoma B, Siber GR, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008;46:1015–23.
- [9] Goldblatt D, Southern J, Andrews N, et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. *Clin Infect Dis* 2009;49:1318–25.
- [10] Andrews NJ, Waight PA, George RC, et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012;30:6802–8.
- [11] Sijkær MG, Pedersen AA, Wik MS, et al. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J* 2023;10:2168354.
- [12] Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114–25.
- [13] Caya CA, Boikos C, Desai S, et al. Dosing regimen of the 23-valent pneumococcal vaccination: a systematic review. *Vaccine* 2015;33:1302–12.
- [14] Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]; 2014. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.
- [15] Ameratunga R, Longhurst H, Leung E, et al. Limitations in the clinical utility of vaccine challenge responses in the evaluation of primary antibody deficiency including common variable immunodeficiency disorders. *Clin Immunol* 2024;266:110320.
- [16] Na I, Buckland M, Agostini C, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2019;102:447–56.
- [17] Portocarrero B, Karrer H. Wiederholte opportunistische Infektion bei sekundärem Immunglobulinmangel. *Ther Umsch* 2012;69:687–91.