



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 février 2009

**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)**  
**Boîte de 10 seringues pré-remplies (CIP : 359 481-0)**

**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 CRM<sub>197</sub> 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 - rectificatifs du 09 mars 2007 (otite moyenne aiguë), du 02 avril 2007 (pneumonie sans confirmation microbiologique du diagnostic) et du 06 février 2008 (schéma vaccinal alternatif dans le cadre d'une vaccination généralisée).

Motifs de la demande :

- Inscription Sécurité Sociale (B/1 flacon avec seringue et B/1 seringue pré-remplie) et Collectivités (B/1 flacon avec seringue, B/1 et B/10 seringues pré-remplies) dans l'extension d'indication « otite moyenne aiguë » et « pneumonie sans confirmation microbiologique du diagnostic »
- Validation d'un schéma vaccinal alternatif : 2 doses suivies d'un rappel chez le nourrisson, dans le cadre d'une vaccination généralisée.

Pièces annexes :

Avis du Haut Conseil de la santé publique :

- relatif à la réévaluation des recommandations vaccinales du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent dans les suites de l'extension d'AMM à la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies à pneumocoque (17 octobre 2008).
- relatif au schéma vaccinal de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (17 octobre 2008)

## 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 causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae* (comprenant septicémie, méningite, **pneumonie**<sup>1</sup>, bactériémie et **otite moyenne aiguë**) chez les nourrissons et les enfants âgés de 2 mois à 5 ans (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

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

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

### 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.

#### Schémas vaccinaux

Les schémas vaccinaux avec PREVENAR doivent suivre les recommandations officielles.

#### Nourrissons âgés de 2 à 6 mois :

La primovaccination chez le nourrisson comprend 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.

**Comme alternative à l'administration de PREVENAR dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à deux doses peut être envisagé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose avec un intervalle d'au moins deux mois et une troisième dose (rappel) à l'âge de 11-15 mois (voir rubrique 5.1).**

#### 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.

<sup>1</sup> L'extension d'indication porte sur la « pneumonie sans confirmation microbiologique du diagnostic » dans la mesure où PREVENAR était déjà indiqué dans la prévention de la pneumonie bactériémique (à sérotypes vaccinaux).

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.»

## **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 émit 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
J07	:	Vaccins
J07A	:	Vaccins bactériens
J07A L	:	Vaccins antipneumococques
J07A L 02	:	Pneumococcus purified polysaccharides antigen conjugated

### **3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Aucun vaccin n'est directement comparable.

### **3.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

PNEUMO 23 (vaccin pneumococcique polysidique) dont l'indication n'est pas superposable à celle de PREVENAR et dont les recommandations<sup>2</sup> sont limitées à la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque :

- au moins deux mois après la deuxième dose de PREVENAR chez les enfants de 24 à 59 mois présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque et qui n'avaient pas été préalablement vaccinés par PREVENAR,
- tous les cinq ans, pour les adultes et enfants de 5 ans et plus, atteints de certaines pathologies.

## **4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

### 4.1 Données d'efficacité dans l'extension d'indication de l'otite moyenne aiguë (OMA)

#### 4.1.1 Etude FinOM

#### 4.1.2 Etude Kaiser (NCKP)

### 4.2 Données d'efficacité dans l'extension d'indication des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic

#### 4.2.1 Etude Kaiser (NCKP)

### 4.3 Données relatives au schéma vaccinal alternatif à deux doses en primo-vaccination suivies d'un rappel

#### 4.3.1 Données d'immunogénicité

#### 4.3.2 Données d'efficacité

### 4.4 Données complémentaires d'immunogénicité chez les enfants drépanocytaires

### 4.5 Tolérance

### 4.6 Conclusion

### **4.1. Données d'efficacité dans l'extension d'indication de l'otite moyenne aiguë (OMA)**

Le laboratoire a présenté :

- deux études pivots, FinOM et Kaiser (NCKP), qui avaient été évaluées lors de l'obtention de l'AMM initiale,
- des données de suivi à long terme de ces études,
- des données de la littérature,
- des études portant sur un vaccin antipneumococcique à 9 valences (non décrites).

---

<sup>2</sup> BEH N°16-17, Calendrier vaccinal 2008

#### 4.1.1. Etude FinOM<sup>3</sup>

L'efficacité de PREVENAR dans la prévention de l'otite moyenne aiguë (OMA) a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, chez 1 662 nourrissons finlandais immunisés soit par PREVENAR, soit par un vaccin témoin (vaccin contre l'hépatite B) à 2, 4, 6 mois et 12-15 mois (primovaccination de 3 doses et un rappel) et suivis initialement jusqu'à l'âge de 2 ans.

Critère principal : réduction de l'incidence des épisodes d'OMA à pneumocoque et à sérotype vaccinal par rapport au groupe témoin.

##### Résultats :

Un prélèvement au niveau de l'oreille interne afin de réaliser le sérotypage a été obtenu lors de 93% des visites.

Durant le suivi des enfants âgés de moins de 2 ans, 2596 épisodes d'OMA ont été observés (en per protocole). L'incidence globale des OMA a été de 1,16 épisode/enfant/an dans le groupe PREVENAR et de 1,24 épisode/enfant/an dans le groupe témoin.

Chez les enfants vaccinés par PREVENAR, il a été observé par rapport au groupe contrôle :

- une réduction de 186 épisodes d'OMA à pneumocoque de sérotype vaccinal,
- une augmentation de 30 épisodes dus à des pneumocoques de sérotypes non vaccinaux,
- 30 cas supplémentaires dus à H. influenzae et M. catarrhalis.

En conséquence, le nombre d'épisodes évités avant l'âge de 2 ans s'élève à 126 cas ce qui correspond à une réduction de 118 épisodes d'OMA pour 1000 enfants vaccinés par PREVENAR.

L'efficacité de PREVENAR, exprimée en termes de réduction relative de l'incidence des épisodes d'OMA à sérotype vaccinal, a été de 54% (IC 95% : [41%; 64%]) dans l'analyse en intention de traiter et de 57% (IC 95% : [44%; 67%]) dans l'analyse per protocole.

Parallèlement, une augmentation relative de 33% (IC 95% : [-1%; 80%]) des OMA dues à des sérotypes non inclus dans le vaccin a été observée chez les enfants vaccinés par rapport au groupe contrôle.

En conséquence, le bénéfice global s'est traduit par une diminution relative de 34% (IC 95% : [21%; 45%]) de l'incidence de toutes les OMA pneumococciques.

L'impact du vaccin sur le nombre total d'épisodes d'otite moyenne, quelle qu'en soit l'étiologie, s'est traduit par une diminution non statistiquement significative de 6% (IC 95% : [-4%; 16%]).

D'après une revue de la littérature<sup>4</sup>, les 7 sérotypes contenus dans le vaccin correspondent à 60 à 80% des otites moyennes aiguës à pneumocoque. Il est ainsi estimé que PREVENAR pourrait prévenir 6-13% de l'ensemble des épisodes cliniques d'OMA.

##### Résultats à long terme :

Un sous-groupe d'enfants (n = 756) de cette étude a été suivi jusqu'à ce qu'ils soient âgés de 4 à 5 ans. Dans ce suivi, l'efficacité du vaccin, vis-à-vis des OMA sévères, en termes de réduction relative de l'incidence des épisodes d'OMA à sérotype vaccinal a été de :

- 18% (IC 95% : [1%; 32%]) pour ce qui concerne les OMA fréquentes (définies par au moins 3 épisodes en 6 mois),
- 50% (IC 95% : [15%; 71%]) pour les otites moyennes chroniques avec épanchement,
- 39% (IC 95% : [4%; 61%]) en ce qui concerne la mise en place d'aérateurs transtympaniques.

<sup>3</sup> Eskola J, Kilpi T et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med. 2001 Feb 8;344(6):403-9

<sup>4</sup> Fletcher MA, Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR against otitis media Vaccine 25 (2007) 2507-2512

#### 4.1.2. Etude Kaiser (NCKP)<sup>5</sup>

L'efficacité de PREVENAR dans la prévention des OMA a été évaluée en tant que critère secondaire dans une étude clinique à grande échelle randomisée, en double aveugle, menée entre octobre 1995 et août 1998 dans une population multiethnique de Californie du Nord (essai Kaiser Permanente) de 37 868 enfants.

Les nourrissons ont été vaccinés soit par PREVENAR, soit par un vaccin témoin (vaccin méningococcique du groupe C) à 2, 4, 6 mois et 12-15 mois (primovaccination de 3 doses et un rappel).

Cette étude a été prolongée en ouvert jusqu'en avril 1999 sur 27 754 enfants dont 4 646 étaient âgés de plus de 3 ans à la fin de la période de suivi.

Critère principal : réduction de l'incidence des infections invasives documentées bactériologiquement.

Critère secondaire : réduction de l'incidence des épisodes d'OMA sans confirmation microbiologique par rapport au groupe témoin.

#### Résultats :

L'incidence globale des OMA a été de 1,60 épisode/enfant/an dans le groupe PREVENAR et de 1,72 épisode/enfant/an dans le groupe témoin ce qui représente à une réduction de 12 épisodes d'OMA pour 100 enfants vaccinés par PREVENAR.

L'impact du vaccin sur le nombre total d'épisodes d'OMA, quelle que soit l'étiologie, s'est traduit par une diminution relative statistiquement significative de 7% (IC 95% : [4%; 10%]).

- Dans l'analyse en intention de traiter, la mise en place d'aérateurs transtympaniques a été réduite de 23,2% (IC 95% : [11,3%; 33,5%]) et de 24,2% (IC 95% : [11,7%; 35%]) dans l'analyse per protocole.

- Dans l'analyse per protocole, il a été observé :

- une diminution relative de 9% (IC 95% : [3%; 15%]) des OMA récidivantes (définies par 3 épisodes en 6 mois ou 4 épisodes en 1 an),

- ou une diminution relative de 23% (IC 95% : [7%; 36%]) des OMA récidivantes (définies par 5 épisodes en 6 mois ou 6 épisodes en 1 an).

#### 4.2. Données d'efficacité dans l'extension d'indication des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic

Le laboratoire a présenté :

- une étude pivot Kaiser (NCKP) qui avait été évaluée lors de l'obtention de l'AMM initiale,
- données complémentaires de cette étude,
- des données de surveillance aux Etats-Unis,
- deux études portant sur un vaccin antipneumococcique à 9 valences.

Seule est décrite l'étude pivot Kaiser (NCKP) accompagnée de données complémentaires.

#### 4.2.1. Etude Kaiser (NCKP)<sup>6</sup>

(cf paragraphe 4.1.2 pour la description de la méthodologie)

Critères secondaires : réduction de l'incidence des épisodes de :

- pneumonie clinique,
- pneumonie clinique documentée radiologiquement (quelque soit le résultat),

<sup>5</sup> Fireman B, Black SB et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jan;22(1):10-6. Links Erratum in: *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Feb;22(2):163

<sup>6</sup> Black SB, Shinefield HR et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Sep;21(9):810-5.

- pneumonie clinique avec examen radiographique pulmonaire anormal (défini par la présence d'infiltrats au-delà de la région périhilaire, foyer alvéolaire, ou pleuro-pneumopathie),

Dans la prévention de la pneumonie sans confirmation microbiologique du diagnostic, la réduction du risque du premier épisode de pneumonie clinique avec examen radiographique pulmonaire anormal a été estimée à 17,7% (IC 95% : [4,8% ; 28,9%]) par rapport au groupe non vacciné dans l'analyse en ITT (cf tableau).

La réduction de l'incidence des épisodes de pneumonie avec examen radiographique pulmonaire anormal a été la plus importante dans la première année de vie (24,3% ; IC 95% : [4,1% ; 40,2%]) et au cours des 2 premières années de vie (22,7%, (IC 95% : [8,7% ; 34,5%]) dans l'analyse en ITT.

Chez les enfants de plus de 2 ans, la réduction de l'incidence des épisodes de pneumonie avec examen radiographique pulmonaire anormal a été non significative (-6,1%, (IC 95% : [-43,7% ; 21,7%]) en ITT).

Tableau : efficacité concernant le premier épisode de pneumonie chez les enfants vaccinés par PREVENAR vs le groupe contrôle

	Intention de traiter			Per protocole		
	Cas/1000 personnes-année		Réduction de l'incidence (IC 95 %)	Cas/1000 personnes-année		Réduction de l'incidence (IC 95 %)
	PREVENAR	TEMOIN		PREVENAR	TEMOIN	
Toute pneumonie clinique	43,5	45,8	6,0 [-1,5 ; 11,0] p=0,13	53,4	55,9	4,3 [-3,5 ; 11,5] p=0,27
Pneumonie clinique, documentée radiologiquement	26,3	28,9	8,9 [0,9 ; 16,3] p=0,03	30,9	34,2	9,8 [0,1 ; 18,5] p=0,05
Pneumonie clinique, confirmée radiologiquement	8,3	10,1	17,7 [4,8 ; 28,9] p=0,01	8,7	11,0	20,5 [4,4 ; 34,0] p=0,02

Pour rappel, l'efficacité a été de 87,5% (IC 95% : [7% ; 99%]) dans la prévention des pneumonies bactériémiques dues à un sérotype vaccinal de *S. pneumoniae*.

La Commission souligne que, dans le cadre des études réalisées avec un schéma vaccinal à 3 doses suivies d'un rappel, l'expression des résultats en termes de réduction relative du nombre d'épisodes d'OMA et de pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic rend l'appréciation de la taille de l'effet difficile.

#### 4.3. Données relatives au schéma vaccinal alternatif à deux doses en primo-vaccination suivies d'un rappel

##### 4.3.1. Données d'immunogénicité (extraits du RCP)

Parmi les neuf études ayant contribué à l'évaluation de l'immunogénicité du schéma vaccinal en 2 doses et un rappel, 2 études randomisées ont comparé les schémas à 2 ou 3 doses suivies d'un rappel. Ces études d'immunogénicité ont été réalisées chez des nourrissons sans facteur de risque de faire une infection invasive à pneumocoque.

« L'immunogénicité d'une primovaccination en deux doses chez le nourrisson, suivi d'un rappel à l'âge d'un an environ, a été documentée dans plusieurs études.

La plupart des données ont indiqué qu'une plus faible proportion de nourrissons atteignait des concentrations en anticorps  $\geq 0,35\mu\text{g/mL}$  (concentration de référence en anticorps recommandée par l'OMS) vis-à-vis des sérotypes 6B et 23F après une primovaccination en deux doses comparée, directement ou indirectement, à une primovaccination en trois doses. »

« Les conséquences cliniques de concentrations en anticorps plus faibles vis-à-vis des sérotypes 6B et 23F après une primovaccination en deux doses chez le nourrisson ne sont pas connues ».

« De plus, les moyennes géométriques des concentrations en anticorps chez le nourrisson ont été plus faibles vis-à-vis de la plupart des sérotypes après une primovaccination en deux doses qu'après une primovaccination en trois doses.

Cependant, les réponses en anticorps après une dose de rappel chez des enfants en bas-âge ayant reçu une primovaccination en deux ou en trois doses ont été comparables pour chacun des 7 sérotypes vaccinaux et ont témoigné de l'induction d'une mémoire immunitaire satisfaisante avec les deux schémas de primovaccination ».

#### **4.3.2. Données d'efficacité**

Aucune étude clinique d'efficacité de la primovaccination en deux doses suivies d'un rappel n'a été réalisée y compris dans la pneumonie et dans l'otite moyenne aiguë. Cependant, l'impact clinique de l'utilisation du schéma vaccinal simplifié « 2+1 » a été documenté dans les programmes nationaux de vaccination à large échelle par les expériences américaine, canadienne, britannique et norvégienne (cf résultats présentés en annexe 2).

#### **4.4. Données complémentaires d'immunogénicité chez les enfants drépanocytaires<sup>7</sup>** (extraits du RCP)

« L'immunogénicité de PREVENAR a été étudiée au cours d'une étude en ouvert, multicentrique chez 49 nourrissons drépanocytaires. Les enfants ont été vaccinés par PREVENAR (3 doses à 1 mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois) et 46 de ces enfants ont également reçu le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (PNEUMO 23) à l'âge de 15-18 mois. Après la primovaccination, 95,6% des nourrissons ont eu des taux d'anticorps d'au moins  $0,35\mu\text{g/ml}$  pour les 7 sérotypes contenus dans PREVENAR. Une augmentation significative des concentrations d'anticorps contre les 7 sérotypes a été observée après vaccination par le vaccin polysaccharidique, ce qui suggère la bonne mise en place de la mémoire immunitaire ».

« Ces données limitées ont démontré que PREVENAR (avec une primovaccination de trois doses) a induit une réponse immune convenable chez les nourrissons drépanocytaires, avec un profil de tolérance similaire à celui observé chez les groupes qui ne sont pas à haut risque ».

#### **4.5. Tolérance**

Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été fournie pour les demandes d'extension d'indication.

Parmi les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1/10$ ), une réaction au site d'injection et de la fièvre ont été rapportés.

---

<sup>7</sup> Reinert P et al. Immunogenicity and safety of a pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in infants with Sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007

Depuis le précédent avis, une mise en garde a été ajoutée au RCP (AMM du 11/12/07) concernant un risque potentiel d'apnée chez les enfants grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.

#### **4.6. Conclusion**

L'extension d'indication aux otites moyennes aiguës et aux pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic, ont été évaluées au cours de 2 études pivots.

La protection complémentaire conférée par PREVENAR dans cette extension d'indication a été mineure.

Cette extension d'indication porte sur la même population cible que celle actuellement vaccinée par PREVENAR en prévention des maladies invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal.

Le schéma vaccinal alternatif à deux doses suivies d'un rappel dans le cadre d'une vaccination généralisée a été évalué en termes d'immunogénicité chez le nourrisson sans facteur de risque.

Les réponses en anticorps après une dose de rappel chez des enfants en bas-âge ayant reçu une primovaccination en deux ou en trois doses ont été comparables pour chacun des 7 sérotypes vaccinaux.

La poursuite de la surveillance de l'émergence de sérotypes non vaccinaux, de la sensibilité des souches aux antibiotiques, des données de portage nasopharyngé et de l'épidémiologie des infections à pneumocoque s'avère nécessaire afin de recueillir des données à long terme en France.

## **5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **5.1. Service médical rendu**

Dans le cadre de la vaccination par PREVENAR, l'élargissement de la prévention à l'otite moyenne aiguë et à la pneumonie sans confirmation microbiologique du diagnostic ne modifie par le service médical rendu.

Le service médical rendu de ce vaccin, dans la population recommandée par le Haut Conseil de la santé publique, reste important.

### **5.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans l'extension d'indication (otite moyenne aiguë et pneumonie sans confirmation microbiologique du diagnostic), PREVENAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des enfants dont la vaccination est recommandée par le Haut Conseil de la santé publique.

La Commission souligne qu'elle réévaluera ce vaccin sur toute nouvelle donnée relative aux conditions d'inscription.

### **5.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

L'extension d'indication ne modifie pas la stratégie thérapeutique telle que recommandée par le Haut Conseil de la santé publique.

Seul le schéma vaccinal est simplifié pour la majorité de la population cible correspondant aux enfants de moins de 2 ans sans facteurs de risque de faire une infection invasive à pneumocoque<sup>8</sup> et non prématurés, dans le cadre d'une vaccination généralisée.

Conformément aux avis du Haut Conseil de la santé publique du 17 octobre 2008 (joints en annexes), la vaccination par PREVENAR est actuellement recommandée :

- aux enfants de 2 mois à 2 ans, avec un schéma vaccinal simplifié à 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois suivies d'un rappel à 12 mois et à l'exclusion des prématurés et des nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque<sup>8</sup> pour lesquels le schéma vaccinal est maintenu avec 3 doses à 2, 3 et 4 mois suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois ;
- aux enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque<sup>8</sup>, avec un schéma vaccinal maintenu à 2 doses à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de PNEUMO 23 au moins de 2 mois après.

#### **5.4. Population cible**

L'extension d'indication ainsi que le schéma vaccinal alternatif ne modifient pas la population cible de ce vaccin, PREVENAR étant déjà recommandé chez les enfants de moins de 2 ans et chez les enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque<sup>8</sup>.

La population cible de PREVENAR est ainsi représentée par :

- l'ensemble des enfants de 2 mois à 2 ans,
- les enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque.

Le nombre de naissances est d'environ 834 000 par an (estimé par la cohorte d'enfants nés en 2008<sup>9</sup>).

Le nombre d'enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque<sup>8</sup> devrait représenter un nombre très limité d'enfants.

En conséquence, la population cible de PREVENAR peut être estimée à environ 834 000 enfants.

#### **5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication, avec le schéma vaccinal alternatif et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique dans les avis du 17 octobre 2008 (joints en annexes).

5.5.1 Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

5.5.2 Taux de remboursement : 65%

---

<sup>8</sup> C'est-à-dire présentant l'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, à 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, candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires.

<sup>9</sup> Données INSEE [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=ip1220#inter1](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1220#inter1)

ANNEXE 1 :

**Avis du Haut Conseil de la santé publique  
relatif à la réévaluation des recommandations vaccinales du vaccin  
anti-pneumococcique conjugué heptavalent  
dans les suites de l'extension d'AMM<sup>10</sup> à la prévention  
des otites moyennes aiguës et des pneumonies à pneumocoque**

(17 octobre 2008)

**Cet avis vient en complément** de l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, du 19 mai 2006, relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent chez les enfants de moins de 2 ans et les enfants de 2 à 5 ans,

**Et après avoir pris connaissance** du rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations sur la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent.

**Le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (VPC<sub>7</sub>) Prevenar® a obtenu une extension d'AMM européenne aux otites moyennes aiguës (OMA) et aux pneumonies à pneumocoques (PP). Cette extension d'AMM est à l'origine de la saisine du Comité technique des vaccinations dont les conclusions sont les suivantes :**

- Dans les OMA, le VPC<sub>7</sub> a un impact modéré sur le nombre total de cas chez l'enfant de moins de 2 ans. Son impact est apparu plus important dans la prévention des otites traînantes, récidivantes, d'otites justifiant la pose de drains trans-tympaniques et d'otites à l'origine d'échecs thérapeutiques.
- Dans la pneumonie, les données des études contrôlées ainsi que l'impact observé aux Etats-Unis depuis la généralisation de la vaccination montrent que le vaccin diminue l'incidence des pneumonies chez l'enfant de moins de 2 ans, complétant son bénéfice premier qui est son efficacité vis-à-vis des infections invasives à pneumocoques chez le nourrisson et l'enfant en bas âge.

En effet d'après les :

➤ **Données d'efficacité du vaccin dans la prévention de l'OMA**

L'impact de la vaccination par le VPC<sub>7</sub> s'est traduit par une diminution :

- de 6 à 7 % du nombre total d'épisodes d'OMA quelle qu'en soit l'étiologie, selon deux essais vaccinaux aux Etats-Unis <sup>(i)</sup> et en Finlande <sup>(ii)</sup>. Dans l'étude bactériologiquement documentée <sup>(ii)</sup>, l'efficacité du vaccin a été de 57 % (IC 95 % : 44–67) vis-à-vis des OMA dues à un pneumocoque de sérotype vaccinal, mais il existait parallèlement une augmentation de 33 % (IC 95 % : - 1 à 80) du nombre d'épisodes liés aux sérogroupes non vaccinaux, le bénéfice global étant une diminution de 34 % (IC 95 % : 21–45) de l'incidence de l'ensemble des OMA à pneumocoque ;
- des OMA vues en consultation de 6 à 20 % chez les enfants de moins de 2 ans <sup>(iii, iv)</sup> ;
- de 9 % à 18 % des OMA récidivantes (voire 23 %<sup>11</sup>) et une réduction de 24 % (IC 95 % : 12-35) à 39 % (IC 95 % : 4-61) de pose d'aérateurs trans-tympaniques <sup>(i, ii, v)</sup> ;

<sup>10</sup> Autorisation de mise sur le marché

<sup>11</sup> Selon qu'elles sont définies par 3 épisodes en 6 mois (ou 4 épisodes en 1 an) ou par 5 épisodes en 6 mois (ou 6 épisodes en 1 an).

- de 24 % des paracentèses pour otite persistante ou échec thérapeutique en médecine de ville dans une étude américaine <sup>(vi)</sup> et une diminution du taux de pneumocoques isolés de 48 à 31 % (p = 0,009) <sup>(i,vii)</sup> ;
- d'OMA à sérotypes vaccinaux responsables (corrélée au nombre de doses reçues), en particulier pour le sérotype 6 B, et une augmentation des OMA à sérotypes non vaccinaux <sup>(viii)</sup> ;
- du portage nasopharyngé du pneumocoque chez les enfants vaccinés (57 % versus 71 %), réduction d'autant plus importante que les enfants ont eu un rappel <sup>(ix)</sup> ;
- du portage des souches de sensibilité diminuée ou résistante à la pénicilline dans la population vaccinée <sup>(ix)</sup> mais contemporain d'une campagne nationale qui a permis une diminution de la consommation d'antibiotique.

### ➤ Données d'efficacité du vaccin dans la prévention des pneumonies

- Dans une étude américaine randomisée en double aveugle <sup>(i)</sup>, la réduction de l'incidence des pneumonies avec infiltrats à la radiographie pulmonaire s'étendant au-delà de la région hilare, a été de 20,5 % (IC 95 % = 4,4 à 34 ; p = 0,02) par rapport au groupe non vacciné. Dans cette étude, l'efficacité chez les enfants de moins de 2 ans, réévaluée en utilisant les critères d'interprétation standardisés recommandés par l'OMS, a été de 30,3 % (IC 95 % = 10,7–45,7 ; p = 0,04) selon l'analyse en per protocole <sup>(x)</sup>.
- Aux Etats-Unis, chez les enfants de moins de 2 ans dans la période 2001-2004, le taux d'hospitalisation observé pour pneumonie toutes causes confondues a diminué de 39 % (IC 95 % = 22 à 52) par rapport aux taux attendus calculés à partir de la période pré vaccinale 1997-1999 <sup>(xi)</sup> et les taux d'admission pour pneumonie à pneumocoque ont baissé de 65 % (p<0,0001). D'autres études ont mis en évidence, chez les enfants âgés de moins de 2 ans, une diminution comparable des pneumonies communautaires hospitalisées <sup>(xii, xiii)</sup>, une diminution des taux d'hospitalisation, des visites aux urgences et des consultations pour pneumonie de 16 % à 18 % par rapport à la période pré vaccinale dans le Tennessee <sup>(xiv)</sup>, pouvant aller jusqu'à 35 % de baisse des consultations à New York.

- **Le Haut Conseil de la santé publique prend acte de l'impact de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent sur l'incidence des pneumonies** et, dans une moindre mesure, sur les otites moyennes aiguës, chez l'enfant de moins de 2 ans.
- **Néanmoins, le Haut Conseil de la santé publique rappelle que :**
  - **la vaccination** par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent **est déjà recommandée<sup>12</sup> pour l'ensemble des enfants de moins de 2 ans ;**
  - **cette recommandation s'inscrit dans le cadre de la prévention des infections invasives à pneumocoque.**
- **Le Haut Conseil de la santé publique indique, dès lors, qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations actuelles.**

<sup>12</sup> Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, du 19 mai 2006, relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent chez les enfants de moins de 2 ans et les enfants de 2 à 5 ans.

## Références

- <sup>i</sup> Black S, Shinefield H et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19, 187-195.
- <sup>ii</sup> Eskola J, Kilpi T, Palmu AA e al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001, 344, 403-9.
- <sup>iii</sup> Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG et al. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics* 2004, 114, 755-61.
- <sup>iv</sup> Grijalva CG, Poehling KA, Norti JP et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatr* 2006, 118, 865-73.
- <sup>v</sup> Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23, 732-8.
- <sup>vi</sup> Casey JR, Pichicero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23, 824-8.
- <sup>vii</sup> Block SL, Hedrick J, Harrison C et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23, 829-33.
- <sup>viii</sup> Mc Ellistrem C et al. Acute otitis media due to Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2005, 40, 1738-44.
- <sup>ix</sup> Cohen R, Levy C, De La Rocque F et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use in nasopharyngeal carriage of non susceptible pneumococcal in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25, 1001-7.
- <sup>x</sup> Hansen J, Black S, Shinefield H et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia ; updated analysis using world health organisation standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25, 779-781.
- <sup>xi</sup> Grijalva CG. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA : a time-series analysis. *Lancet* 2007, 369, 1179-86.
- <sup>xii</sup> Nelson JC, Whitney CG, Yu O et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rate of community acquired pneumonia. *ISPPD April 2005, SYL 05.*
- <sup>xiii</sup> Zhou F, Kyawmh, Shefer A et al. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007, 161, 1162-68.
- <sup>xiv</sup> Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG et al. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics* 2004, 114, 755-61.

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 17 octobre 2008

### Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP

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

ANNEXE 2 :

**Avis du Haut Conseil de la santé publique  
relatif au schéma vaccinal de la vaccination par le vaccin  
anti-pneumococcique conjugué heptavalent**

(17 octobre 2008)

**Cet avis vient en complément** de l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, du 19 mai 2006, relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans,

**Et après avoir pris connaissance** du rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations sur la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent.

La vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (VPC<sub>7</sub>) a été initialement recommandée en France en mars 2002 pour les enfants de moins de deux ans présentant des pathologies les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP) ou liées à leur mode de vie en collectivité. Cette recommandation a été généralisée en juillet 2006 à tous les enfants de moins de 2 ans. Le schéma vaccinal adopté en France est actuellement de 3 injections aux âges de 2, 3, 4 mois et un rappel à l'âge de 12-15 mois.

D'après les données du réseau EPIBAC recueillies entre 2001 et 2006, l'incidence, chez les enfants de moins de 2 ans, des méningites et des infections bactériémiques à pneumocoque a diminué respectivement de 8,0 à 6,0 cas/100 000 ( $p = 0,04$ ) et de 21,8 à 17,5 cas/100 000 ( $p = 0,007$ ) <sup>(i)</sup>. La diminution observée était de 25 % pour les méningites à pneumocoque et de 20 % pour les infections bactériémiques à pneumocoque. Dans le même temps, l'incidence des méningites et infections bactériémiques à pneumocoque ne diminuait pas chez les enfants plus âgés et chez les adultes. De même, d'après les données de l'Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant du GPIP/ACTIV, une baisse de 28,4 % des cas de méningites à pneumocoque a été observée chez les enfants âgés de 2 à 24 mois entre 2001-2002 et 2005 <sup>(ii)</sup>.

Par ailleurs, différents éléments sont en faveur d'une augmentation de la couverture vaccinale en France : les remboursements de VPC7 chez les enfants de moins de un an ont progressé de 20 % entre 2005 et 2006 et 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 mois <sup>(iii)</sup>. L'influence du nombre d'injections sur la couverture vaccinale n'a pas été étudiée.

Le profil d'effets indésirables n'est pas différent de celui des autres vaccins : essentiellement des réactions douloureuses au site d'injection (chez environ un tiers des enfants), une fièvre supérieure à 38° et des vomissements (chez environ un quart d'entre eux). Les réactions allergiques sévères sont rares <sup>(iv)</sup>.

**Un schéma vaccinal alternatif à deux doses en primo-vaccination chez le nourrisson de moins de un an suivies d'un rappel, a été validé par l'Agence européenne des médicaments (EMA).**

- **Données concernant le schéma vaccinal à deux doses en primo-vaccination suivies d'un rappel**

*Données d'immunogénicité*

- Dans huit études, le pourcentage d'enfants présentant un taux d'anticorps Elisa  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ <sup>13</sup> un mois après la deuxième dose du vaccin dans le cadre d'un schéma de primo-vaccination à deux doses est comparable, pour 5 des sérotypes vaccinaux 4, 9V, 14, 18C et 19F, à celui observé un mois après la troisième dose dans le cadre du schéma de primo-vaccination à trois doses (<sup>v, vi, vii, viii, ix, x, xi, xii</sup>). Par contre, toutes les études, à l'exception des essais non contrôlés chez des nourrissons britanniques, montrent une réponse significativement plus faible pour les sérotypes 6B et 23F après deux doses.

- Un mois après la dose de rappel, les réponses en anticorps sont similaires pour les 7 sérotypes quel que soit le schéma de primo-vaccination initial, deux ou trois doses ; l'importance de l'augmentation des titres en anticorps après une dose de rappel de VPC<sub>7</sub> ou du vaccin VPC<sub>9</sub><sup>14</sup> à l'âge de 12 mois traduisant la mise en place d'une mémoire immunitaire acquise par primo-vaccination dans les deux cas (<sup>v, xii</sup>).

#### *Données d'efficacité sur le terrain vis-à-vis des infections invasives à pneumocoque (IIP)*

- Aux Etats-Unis, une étude rétrospective cas-témoin menée par le CDC lors des périodes de pénuries intermittentes de vaccin survenues entre 2001 et 2004 (suspension temporaire de la dose de rappel dans un premier temps puis de la troisième dose de primo-vaccination dans un second temps) (<sup>xiii</sup>) a estimé que l'efficacité du programme de vaccination du VPC<sub>7</sub> pour les enfants ayant reçu un schéma « 2 + 1 », était de 98 % (IC 95 % : 75 à 100) et de 100 % avec un schéma « 3 + 1 » (différence non significative).

- Au Québec, après la mise en oeuvre en décembre 2004 de la vaccination par le VPC<sub>7</sub> pour tous les nourrissons avec un programme « 2 + 1 » (à 2, 4 et 12 mois) couplée à un programme « 3 + 1 » (à 2, 4, 6 et, 12 mois) pour ceux présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'IIP, et à un programme de rattrapage pour les enfants âgés de moins de 5 ans (<sup>xiv</sup>), l'efficacité vaccinale vis-à-vis des IIP à sérotypes vaccinaux a été estimée à 93 % (IC 95 % : 75 – 88) après deux doses en primo-vaccination chez les enfants non à risque. Chez les enfants à risque (5 % de la population générale), l'efficacité de trois doses de VPC<sub>7</sub> a été de 100 % (IC 95 % : 90 – 100). La couverture vaccinale, hors rattrapage, a pu être estimée à 89,6 % (86,3 – 92,3) en 2006. L'incidence globale des infections pneumococciques invasives a diminué de 72,5 % chez les moins de deux ans, comparativement aux données disponibles pour la période pré-vaccinale 2003-2004.

- En Angleterre et au Pays de Galles, la vaccination généralisée du nourrisson avec le VPC<sub>7</sub> a été introduite à partir de septembre 2006 d'emblée selon un schéma d'immunisation « 2 + 1 » (à 2, 4 et 13 mois). Les enfants âgés de moins de 8 mois ont reçu ce schéma « 2 + 1 » ; les enfants âgés de 8 à 24 mois ont reçu à partir de l'âge de 13 mois une seule dose de vaccin, c'est-à-dire un schéma de rattrapage réduit par rapport aux deux doses recommandées à deux mois d'intervalle dans cette tranche d'âge (<sup>xv</sup>).

Au 7 janvier 2008, l'efficacité sur le terrain du programme de vaccination à 2 doses (utilisant la méthode de Broome modifiée) était de 89 % (IC 95 % : 72 – 96) et de 72 % pour le seul 6B (IC 95 % : 16 – 93). Sur 8 enfants ayant reçu deux doses de PCV<sub>7</sub> dans la première année et ayant présenté une IIP, 4 étaient dus au sérotype 6B. Aucun échec vaccinal n'a été noté chez les enfants ayant reçu la dose de rappel (<sup>xvi</sup>). La couverture vaccinale entre octobre et décembre 2007 a été estimée à 90,01 % pour 2 doses et à 79,9 % pour le rappel (<sup>xv</sup>).

- La Norvège a instauré en juillet 2006 la vaccination généralisée des nourrissons d'emblée selon un schéma « 2 + 1 » (à 3, 5 et 12 mois) associé à un programme initial de rattrapage pour les enfants âgés de 3 à 6 mois. Au 1er janvier 2008, les autorités norvégiennes

<sup>13</sup> Pour chacun des sérotypes vaccinaux, seuil de concentration d'anticorps recommandé par l'Organisation mondiale de la santé pour l'évaluation de nouveaux vaccins anti-pneumococciques conjugués.

<sup>14</sup> Vaccin pneumococcique 9 valent.

estimaient que 90 % des enfants de plus de 6 mois avaient reçu au moins deux doses de vaccin et 80 % des enfants de plus de 13 mois avaient reçu les trois doses recommandées. L'incidence des IIP dues à un sérotype vaccinal chez les moins de 2 ans est passée de 47,1 cas/100 000 durant la période pré-vaccinale à 13,7 cas/100 000 en 2007, soit une efficacité du programme de vaccination estimée à 74 % (IC 95 % : 57 – 85) <sup>(xvii)</sup>. L'incidence des IIP à sérotypes non vaccinaux n'avait pas significativement augmenté. Aucun échec vaccinal n'avait été observé après administration des deux doses recommandées en primo-vaccination.

#### *Au total*

La moindre immunogénicité vis-à-vis des sérotypes 6B et 23F du schéma de primovaccination à 2 doses est à confronter aux données cliniques sur le terrain. L'impact clinique de l'utilisation d'un schéma vaccinal « 2 + 1 » dans les programmes nationaux de vaccination à large échelle, évalué par les expériences américaine, canadienne, britannique et norvégienne, a été évalué dans un contexte de couverture vaccinale élevée, rapidement atteint et d'une vaccination de rattrapage pour certains pays (Québec, Grande-Bretagne et Norvège) et peut-être d'un effet indirect (immunité de groupe). Les données d'efficacité sur le terrain concernant les programmes 2 + 1 ont été rapportées avec une primo-vaccination à deux doses séparées de deux mois.

Les expériences québécoise et britannique ont été mises en place avec un schéma de primo-vaccination en 2 doses administrées aux âges de 2 et 4 mois correspondant au calendrier envisageable en France.

Par ailleurs, les données ne concernent que des populations de nourrissons sans facteurs de risque. On ne dispose pas d'évaluation spécifique de l'immunogénicité et/ou d'efficacité clinique d'un tel schéma chez les enfants atteints de co-morbidités les exposant à un risque particulièrement élevé d'IIP. Chez les prématurés, les seules données dont on dispose à ce jour conduisent à maintenir, dans cette population, un schéma « 3 + 1 ».

- **Estimation de l'impact du changement du schéma vaccinal sur le nombre d'IIP en France**

Le nombre de cas de méningites et de bactériémies à pneumocoque supplémentaires attendu chez les enfants de moins de 1 an avec un schéma 2 + 1 par rapport au nombre de cas attendu avec un schéma 3 + 1 a été estimé en utilisant :

1) les données d'immunogénicité d'un essai randomisé contrôlé comparant la réponse obtenue après primo-vaccination par 2 ou 3 doses de VPC7 pour chacun des 7 sérotypes du VPC<sub>7</sub> ;

2) l'estimation du nombre de méningites et des bactériémies à pneumocoque survenues en 2001-2002 chez les enfants de moins de 1 an du réseau Epibac comme estimation du risque qu'aurait un nouveau-né non vacciné de déclarer une méningite ou une bactériémie à pneumocoque ;

3) la distribution des sérotypes des souches isolées de méningites et de bactériémies chez les enfants de moins de 1 an en 2001-2002 ou en 2005-2006 et adressées au Centre national de référence des pneumocoques ;

4) une hypothèse de couverture vaccinale de 80 %.

Le nombre de cas supplémentaires attendus serait, au maximum chaque année, de 5 cas de méningites et 10 cas de bactériémies à pneumocoques supplémentaires chez les enfants de moins de 1 an. Ces cas supplémentaires représentent au maximum une diminution de 12 % du bénéfice global vis-à-vis des IIP attendu de la vaccination par le VPC<sub>7</sub> chez les enfants de moins de 1 an, et entraîneraient au plus 0,8 décès supplémentaire chaque année. Ces

données représentent la borne supérieure de l'estimation de l'impact négatif du changement de schéma vaccinal attendu en France, notamment parce que les effets indirects de la vaccination par le VPC<sub>7</sub> sur la fréquence des infections et la distribution des sérotypes chez les non-vaccinés n'ont pas été pris en compte dans cette estimation.

Par ailleurs, la réduction du nombre d'injections ne peut qu'améliorer la couverture vaccinale, par levée de certaines craintes des parents et des vaccinés, par diminution des effets indésirables locaux et par réduction du coût supporté par les familles.

- **Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent est recommandée chez tous les enfants de moins de 2 ans en prévention des infections invasives à pneumocoque.**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande dans ce cadre d'utiliser le schéma vaccinal suivant : deux injections séparées d'un intervalle de deux mois aux âges de 2 et 4 mois, et un rappel à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut notamment être réalisé le même jour que la première dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons et en deux sites d'injections différents.**

**Le Haut Conseil de la santé publique insiste sur la nécessité d'obtenir une couverture vaccinale la plus élevée possible pour les deux premières doses et le rappel.**

- **Pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque<sup>15</sup>, le Haut Conseil de la santé publique recommande de maintenir un schéma vaccinal comprenant trois injections à un mois d'intervalle (la première injection étant faite à l'âge de 2 mois), suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois.**
- **Pour les enfants âgés de deux à cinq ans à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque<sup>13</sup> et les enfants candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires, non préalablement vaccinés, le Haut Conseil de la santé publique rappelle ses recommandations de vaccination selon un schéma comprenant deux doses de vaccin conjugué heptavalent à deux mois d'intervalle suivies, au moins deux mois après cette seconde dose, d'une dose de vaccin polysidique 23 valent.**
- **Le Haut Conseil de la santé publique insiste sur l'importance de poursuivre :**
  - **la surveillance des sérotypes et de la sensibilité des souches aux antibiotiques,**
  - **la surveillance des données de portage nasopharyngé,**
  - **le suivi épidémiologique de l'incidence des infections invasives à pneumocoque,**
  - **le suivi de la pharmacovigilance.**

## Références

<sup>i</sup> Lepoutre A., Varon E., Georges S., Gutmann L., Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Eurosurveillance* 2008 ; 13 • Issues 7–9 • Jul–Sep 2008 available on : [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)

---

<sup>15</sup> C'est-à-dire présentant l'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, à 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.

- <sup>ii</sup> Bingen E, Levy C, Varon E, et al. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007.
- <sup>iii</sup> 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.
- <sup>iv</sup> Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
- <sup>v</sup> Eskola J, Kilpi T, Palmu AA e al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001, 344, 403-9.
- <sup>vi</sup> Kayhty H, Ahman H, Ericksson et al. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24, 108-14.
- <sup>vii</sup> Dagan R, Givon-Lavi N, Abu-Abed J, Rosenblum H, Greenberg D. Nasopharyngeal pneumococcal carriage (NPC) in the first year of life following administration of 2 or 3 doses of 7 valent CRM-conjugate vaccine (PCV7). Accepted for the 2007 interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago USA, September 2007.
- <sup>viii</sup> Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998, 101, 604-11.
- <sup>ix</sup> Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et al. Immunogenicity and safety of conjugate meningococcal group C vaccine in infants. *Pediatr Research* 1996, 39, 183A.
- <sup>x</sup> Prevenar EMEA/H/C/323/II/102 Module 2.7 Clinical summaries : study D 118-P6.
- <sup>xi</sup> Esposito S, Pugni L, Bosis S et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 et 11 months post-natally to pre-and full term infants. *Vaccine* 2005, 23, 1703-1708.
- <sup>xii</sup> Goldblatt D, Southern J, Ashton L et al. Immunogenicity and boosting following a reduced number of doses of pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25, 312-19.
- <sup>xiii</sup> Whitney CG, Pilishvili T, Farley M et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease : a matched case-control study. *Lancet* 2006, 368, 1495-502.
- <sup>xiv</sup> Programme de surveillance du pneumocoque. Rapport 2006. Institut national de santé publique du Québec. Juin 2007. <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/649-Pneumocoque2006.pdf>
- <sup>xv</sup> Health Protection Agency - Pneumococcal disease. [www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk)
- <sup>xvi</sup> Keye P, Andrews N, Slack M, George R, Miller E. Vaccine effectiveness and indirect protection from pneumococcal conjugate vaccine used in a 2 dose infant priming plus booster schedule in England and Wales Abstract P3-P118, ISPPD 6, 8 – 12 juin 2008. Reykjavick, Island.
- <sup>xvii</sup> Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS et al. Effectiveness of a 2 + 1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal/disease among children in Norway Vaccine 2008.

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 17 octobre 2008

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP

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