

AVIS DE LA COMMISSION

24 avril 2002

**Nouvel examen**

**PREVENAR, suspension injectable, vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé**  
**B/1 flacon et B/ 1 flacon - 1 seringue et 2 aiguilles**

**Laboratoires WYETH-LEDERLE**

Suite à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France – Section des Maladies Transmissibles – (Séance du 8 mars 2002), relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué, l'avis de la Commission de la Transparence du 21 novembre 2001 a été modifié selon le texte ci-après.

AVIS DE LA COMMISSION

21 novembre 2001

24 avril 2002

**PREVENAR, suspension injectable, vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé  
B/1 flacon et B/ 1 flacon - 1 seringue et 2 aiguilles**

**Laboratoires WYETH-LEDERLE**

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)

Liste I

Date de l'AMM : 2 février 2001 et rectificatifs : 6 août 2001-28 janvier 2002 et 19 février 2002

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Pièce annexe :

Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - Section des Maladies Transmissibles-  
relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué PREVENAR (Séance du  
8 mars 2002):

# 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 Originalité

Il s'agit du premier vaccin pneumococcique destiné aux enfants de 2 mois à 2 ans incluant dans sa composition 7 des 90 sérotypes connus de pneumocoque.

La conjugaison des sérotypes à la protéine vectrice lui confère un pouvoir immunogène chez les nourrissons et jeunes enfants de 2 mois à 2 ans.

## 1.3 Indication

Immunisation active des nourrissons et des jeunes enfants âgés de 2 mois à 2 ans contre les maladies invasives (comprenant bactériémie, septicémie, méningite, pneumonie bactériémique) causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23 F de *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes et de l'impact des infections à pneumocoque en fonction des zones géographiques.

## 1.4 Posologie

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

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

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

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

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

Schémas vaccinaux :

Les schémas vaccinaux avec Prevenar doivent suivre les recommandations officielles.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1 Classement ATC

J : Anti-infectieux  
07 : Vaccins  
A : Vaccins bactériens  
L : Vaccins antipneumococques

### 2.3 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun vaccin pneumococcique indiqué dès l'âge de 2 mois et jusqu'à l'âge de 2 ans n'est actuellement disponible

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1 Immunogénicité

Les études ont inclus environ 1 100 nourrissons et jeunes enfants.

La concentration minimale protectrice en anticorps contre les maladies invasives n'a été déterminée pour aucun des sérotypes. Cependant, une moyenne géométrique des concentrations d'anticorps  $>0,15 \mu\text{g/ml}$  a été retenue comme seuil protecteur.

Immunogénicité en primo-vaccination :

9 études ont été réalisées en administration simultanée à d'autres vaccins (sites d'injection séparés) et selon différents schémas recommandés aux USA et en Europe (7 études selon le schéma 2, 4, 6 mois et 2 études selon le schéma 2, 3, 4 mois).

Le schéma de vaccination 2, 3, 4 mois induit une réponse sérologique plus faible que le schéma 2, 4, 6 mois, notamment pour les sérotypes 6B, 14 et 18 C dans l'une des deux études réalisées.

## Immunogénicité d'une dose de rappel à 12 - 15 mois

4 études ont été réalisées (3 aux USA et 1 en Finlande)

Les réponses résiduelles en pré-rappel sont faibles quelle que soit l'étude

La réponse anamnestic est satisfaisante. Cependant la persistance des anticorps après rappel à 24 mois n'a été évaluée que chez 21 enfants dans l'étude européenne.

### **Réponse en anticorps spécifiques de classe IgG pour chaque sérotype chez les nourrisson finlandais vacciné à l'âge de 2, 4, 6 et 15 mois**

	Moyenne géométrique des concentrations d'anticorps ( $\mu\text{g/mL}$ ) pour chaque sérotype							
	N	4	6B	9V	14	18C	19F	23F
Pré-vaccination	52	0,13	0,25	0,24	0,46	0,21	0,53	0,28
Post dose 2	50	2,70	0,27	0,89	2,89	1,20	4,79	0,80
Post dose 3	51	2,86	1,39	1,85	5,03	2,55	7,15	4,19
Pré rappel (15 mois)	22	0,32	0,47	0,72	2,28	0,28	1,35	1,04
Post rappel	21	7,28	11,90	6,47	16,4	6,83	13,07	12,88

En conclusion une réponse sérologique considérée comme protectrice vis-à-vis de tous les sérotypes inclus dans le vaccin a été observée après la troisième et la quatrième dose.

### **3.2 Efficacité dans la prévention des infections pneumococciques**

Une étude a été menée dans une population multiethnique de Californie du Nord (essai Kaiser Permanente) chez 37 816 nourrissons de 2 mois à 2 ans.

Les nourrissons ont été vaccinés soit avec Prevenar soit avec un vaccin témoin (vaccin méningococcique groupe C conjugué) à l'âge de 2, 4, 6 et 12-15 mois.

Au moment de l'étude, les sérotypes inclus dans le vaccin représentaient 89 % des infections pneumococciques invasives.

L'efficacité protectrice a été évaluée par la réduction de l'incidence des infections pneumococciques invasives documentées (suivi : Octobre 1995 – 20 Avril 1999).

## Résultats

### 3.2.1 - Infections pneumococciques invasives:

Infections pneumococciques invasives				
Sérotypes	Période	Prevenar (N)	Méningo C (N)	Efficacité estimée (IC)
Sérotypes du vaccin	Octobre 95 – Août 98	0	22	100 % (81,7 % - 100 %)
	Octobre 95 – Avril 99	3	49	93,9 % (81,0 % - 98,8 %)
Tous les sérotypes	Octobre 95 – Août 98	3	27	88,9 % (63,8 % - 97,9 %)
	Octobre 95 – Avril 99	6	55	89,1 % (74,7 % - 96,2 %)

52 cas d'infections invasives causées par un sérotype inclus dans le vaccin ont été rapportés au cours de la période de suivi .

-vis-à-vis des sérotypes vaccinaux :

l'estimation de l'efficacité spécifique est de 93,9 % (IC 95 % : [81 % ; 98,8 %]) dans la population en intention de traiter.

-vis-à-vis de tous les sérotypes :

l'estimation de l'efficacité est de 89,1% (IC 95 % : [74,7 % ; 96,2 %]) pour la population en intention de traiter.

En Europe, l'efficacité est estimée entre 65 % et 79 % lorsqu'on considère la couverture vaccinale des sérogroupe à l'origine de maladies invasives.

### 3.2.2 - Pneumonies bactériémiques:

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

- dans la prévention de la pneumonie sans confirmation microbiologique du diagnostic avec examen radiographique anormal, l'estimation de l'efficacité est de 33 % (IC 95 % : [6 % ; 52 %])

- dans la prévention de la pneumonie clinique sans confirmation microbiologique du diagnostic mais avec foyer radiologique, l'estimation de l'efficacité est de 73 % (IC 95 % : [36 % ; 90 %])

### 3.2.3 - Otites moyennes

Les résultats des études cliniques sont en faveur de l'efficacité de Prevenar dans la prévention de l'otite moyenne aiguë due aux sérotypes vaccinaux, mais l'efficacité est moindre que dans les maladies invasives.

- Efficacité dans les otites moyennes aiguës

L'efficacité de Prevenar dans la prévention de l'otite moyenne aiguë a été évaluée chez 1 662 nourrissons finlandais, et comme critère secondaire dans l'étude de Californie du Nord.

Dans l'étude finlandaise, l'efficacité du vaccin dans l'otite moyenne aiguë due à un sérotype du vaccin était estimée à 57 % (IC 95 % : [44 % ; 67 %]).

Une augmentation de 34% des otites moyennes aiguës dues à des sérogroupes non vaccinaux a été observée chez les enfants vaccinés. Toutefois, le bénéfice global s'est traduit par une diminution statistiquement significative (34%) de l'incidence de toutes les otites moyennes aiguës pneumococciques.

- Efficacité dans les otites moyennes récidivantes ( $\geq 3$  épisodes en 6 mois ou 4 en 12 mois)

l'impact du vaccin s'est traduit par une diminution des épisodes non statistiquement significative de 16 % (IC 95 % : [-6 % ; 35 %]) dans l'étude finlandaise et par une diminution statistiquement significative de 9,5% (IC 95 % : [3 % ; 15 %]) dans l'étude de Californie du Nord.

Dans l'étude de Californie du Nord, il y a également eu une diminution de 20 % (IC 95 % : [2 % ; 35 %]) du nombre d'aérateurs tympaniques placés chez les enfants vaccinés.

**Compte tenu du faible impact du vaccin sur le nombre total d'épisodes d'otite moyenne, cette indication n'a pas été retenue**

Le vaccin exerce une pression de sélection sur les pneumocoques du rhinopharynx, en effet la diminution du portage des sérotypes vaccinaux s'accompagne d'une augmentation du portage de sérotypes non contenus dans le vaccin. Ces sérotypes émergents sont actuellement sensibles aux antibiotiques.

### 3.3 Effets indésirables

La sécurité du vaccin a été évaluée au cours de différentes études cliniques, avec plus de 18 000 nourrissons (de 6 semaines à 18 mois). La majorité des données de tolérance provient d'une étude d'efficacité au cours de laquelle 17 066 nourrissons ont reçu 55 352 doses de Prevenar. La tolérance du vaccin en primo-vaccination a également été évaluée chez des enfants plus âgés.

Dans toutes les études, Prevenar a été administré simultanément aux vaccins pédiatriques recommandés.

Une réaction au site d'injection et de la fièvre sont les effets indésirables les plus communément rapportés. Une fièvre  $> 39^{\circ}\text{C}$  a été rapportée chez 3,3 % des enfants.

La réactogénicité a été plus importante chez les enfants recevant simultanément un vaccin coquelucheux à germes entiers. Au cours d'une étude chez 1 662 enfants, une fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  a été rapportée chez 41,2 % des enfants qui recevaient Prevenar simultanément au vaccin diphtérique – tétanique – coquelucheux, contre 27,9 % dans le groupe témoin.

Il n'a pas été observé d'augmentation des réactions locales ou systémiques après les doses successives. Un taux plus important de sensibilité douloureuse transitoire (36,5 % dont 18,5 % interféraient avec les mouvements) a été rapporté après le rappel.

Les données de tolérance sont limitées chez les sujets à risque.

Récemment, d'autres effets indésirables ont été rapportés :

- rares : convulsions fébriles - réactions d'hypersensibilité – œdème de Quincke – dyspnée – choc anaphylactique.
- très rares : érythème polymorphe

### 3.4 Conclusion

Chez l'enfant de moins de 2 ans, le pneumocoque est aujourd'hui en France la première cause des méningites, des bactériémies et des pneumonies bactériémiques. Il est la première cause de mortalité due à des infections communautaires en France.

L'incidence des infections pneumococciques dans les deux premières années de vie est 10 fois supérieure à celle du grand enfant ou de l'adulte jeune et très élevée chez certains patients présentant une pathologie sous-jacente (notamment drépanocytaires, aspléniques, ayant un syndrome néphrotique).

Les sérotypes inclus dans PREVENAR couvrent plus de 80 % des souches actuellement résistantes aux antibiotiques en France.

#### Efficacité

Vis à vis des sérotypes inclus dans sa composition, ce vaccin est :

- très efficace ( $\geq 95\%$ ) en prévention des infections systémiques (septicémies, méningites, bactériémies),
- efficace en prévention des pneumonies à pneumocoque (difficile à préciser du fait de la difficulté du diagnostic),
- faiblement efficace en prévention des otites .

#### Tolérance

La tolérance de ce vaccin est comparable à celle des autres vaccins conjugués actuellement commercialisés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : fièvre, réactions locales, réactions anaphylactiques ( $\geq 0,01\%$  et  $< 0,1\%$ ).

Le RCP du vaccin prévoit une administration séparée des vaccins pentavalents recommandés dans le calendrier vaccinal, PREVENAR impose donc 4 injections supplémentaires.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1 Service médical rendu

Ce vaccin prévient des infections graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué répond à des objectifs de santé publique.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport immunogénicité/effets indésirables de cette spécialité est important dans les infections systémiques (septicémies, méningites, bactériémies) et dans les pneumonies à pneumocoque.

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

Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important

### 4.2 Amélioration du service médical rendu

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.

### 4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission se range à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France -Section des Maladies Transmissibles du 8 mars 2002.

Les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France sont :

#### 4.3.1 Primo-vaccination

- Enfants de 2 mois à 2 ans à risque élevé en raison d'une pathologie :

La primo-vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar) est fortement recommandée pour les enfants ayant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque

- Asplénie fonctionnelle ou splénectomie
- Drépanocytose homozygote
- Infection par le VIH
- Déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à
  - Une insuffisance rénale chronique, un syndrome néphrotique
  - Un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe
- Cardiopathie congénitale cyanogène, une insuffisance cardiaque
- Pneumopathie chronique (dont les asthmes sous corticothérapie prolongée)
- Brèche cérébro-méningée
- Diabète

- Enfants de 2 mois à 2 ans exposés à un ou des facteurs de risque lié au mode de vie :

La primo-vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar<sup>®</sup>) est recommandée pour les enfants de moins de 2 ans exposés à un ou des facteurs de risque lié au mode de vie identifiés dans la littérature : enfants gardés plus de quatre heures par semaine en compagnie de plus de deux enfants en dehors de la fratrie, enfant ayant reçu moins de deux mois d'allaitement maternel, enfant appartenant à une fratrie d'au moins trois enfants (d'âge pré-scolaire)

#### 4.3.2 - Rappel

Après une primovaccination par le vaccin pneumococcique conjugué (3 ou 2 injections selon l'âge), une vaccination de rappel par le vaccin polysaccharidique à 23 valences est recommandée à partir de la deuxième année.

Toutefois, il est à noter que le rappel par PNEUMO 23 n'est prévu ni dans le RCP de PREVENAR ni dans celui de PNEUMO 23 .

#### **4.4 Population cible**

La population cible de PREVENAR est représentée par les enfants de 2 mois à deux ans satisfaisant aux critères retenus dans les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Elle peut être exprimée en terme d'incidence. Elle est difficile à déterminer compte tenu de l'absence de données épidémiologiques précises.

Le nombre de nouveau-nés en France est d'environ 750 000 par an. Parmi eux, on pourrait estimer, avec un degré d'incertitude important, à :

- environ 5% les enfants pour qui la vaccination est fortement recommandée, soit un effectif proche de 37 000 enfants chaque année.
- au moins 50% les enfants pour qui la vaccination est recommandée, soit un effectif d'au moins 370 000 enfants chaque année.

#### **4.5 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 pour les populations et le schéma vaccinal recommandés par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France -Section des Maladies Transmissibles- le 8 mars 2002 sous réserve que les RCP du vaccin PREVENAR et du vaccin PNEUMO 23 permettent de suivre ces recommandations.

**Conditionnement** : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

**Taux de remboursement** : 65 %

**AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE**

**- SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES-**

relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar<sup>R</sup>)

*Séance du 8 mars 2002*

Vu les considérants de l'avis émis le 14 septembre 2001 à savoir:

- que le vaccin conjugué heptavalent pneumococcique a fait l'objet d'études cliniques, principalement aux Etats-Unis, chez des nourrissons à l'exclusion de tous ceux présentant un facteur de risque d'infections invasives à pneumocoques (drépanocytaires, immunodéprimés, etc...) ou un antécédent anaphylactique,
- que dans cette population, il a fait preuve de son efficacité sur les infections pneumococciques invasives dues aux sérotypes inclus dans le vaccin,
- que son efficacité est moindre pour la prévention des pneumonies cliniques à pneumocoques,
- que son efficacité est faible pour la prévention des otites moyennes aiguës, toutes étiologies confondues,
- et que sur la base d'estimations à partir de données disponibles, sa généralisation à tous les enfants de moins de 2 ans en France (en incluant les enfants présentant des facteurs de risque et en supposant que le vaccin présente la même efficacité chez eux) permettrait d'éviter, selon des hypothèses basses, 8 décès et 20 séquelles neurologiques par an, et selon des hypothèses hautes, 45 décès et 52 séquelles neurologiques par an

le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, considérant

- Que les données de pharmacovigilance présentées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), font état de la survenue d'un ou plusieurs effets indésirables post-vaccinaux chez plus de 2800 sujets vaccinés pour 19.5 millions de doses vendues dans le monde, soit un taux de notification de 14 cas/ 100 000 doses. La majorité des effets indésirables rapportés sont déjà mentionnés dans le RCP européen du vaccin : réactions au site d'injection (36.2%), réactions fébriles (11.9%), réactions cutanées essentiellement de type rash et urticaire (11.5%),—mais également en moindre proportion des réactions d'hypersensibilité (angioedème, œdème de la face, bronchospasme,..), des convulsions, des convulsions fébriles et des érythèmes polymorphes. Parmi, les effets indésirables inattendus, on peut citer : 3 cas de purpura thrombocytopenique auto-immun, 8 lymphadénopathies et 17 cas d'apnée.
- Qu'au 16 août 2001, le nombre total de décès post-vaccinaux rapportés depuis la mise sur le marché dans le monde de ce vaccin , soit 18 mois, est de 86. Pour vingt trois d'entre eux, la cause du décès est inconnue. Quant aux 63 observations restantes, l'imputabilité du vaccin a été jugée douteuse pour la majorité des cas de par l'existence de multiples facteurs confondants (association vaccinale ou médicamenteuse, pathologie sous-jacente et/ou antécédents médicaux).

- Que l'avis du groupe de travail européen de pharmacovigilance validé par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'Agence Européenne (EMA) estime qu'au vu de ces données de pharmacovigilance, il n'existe aucun signal d'effet(s) indésirable(s) remettant en cause la sécurité d'emploi du vaccin, mais cependant, le CSP recommande une surveillance étroite des atteintes hématologiques dans les prochains rapports de synthèse de pharmacovigilance.
- Qu'après une primo-vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué, l'administration d'une vaccination de rappel par le vaccin pneumococcique 23-valent polysaccharidique entraîne une meilleure immunogénicité avec un taux de couverture des sérotypes plus large qu'un rappel par le vaccin conjugué.

#### Considérant d'autre part

- Qu'il a été mis en évidence une relation entre la prévalence du portage rhinopharyngé de pneumocoques et le mode de garde collective ou l'importance de la fratrie (supérieure ou égale à 3).
- Que les données publiées dans la littérature internationale montrent que l'absence d'allaitement maternel, le mode de garde collective et l'importance de la fratrie constituent des facteurs de risque d'infection invasive à pneumocoque.
- Qu'il n'existe pas d'étude publiée concernant ces facteurs de risque en France bien que des résultats préliminaires aient été présentés devant le CSHPF par l'Observatoire des méningites Bactériennes de l'enfant.
- Que le réseau de surveillance bactériologique des méningites à pneumocoque coordonné par l'InVS doit permettre de suivre l'évolution par sérotype/type des pneumocoques responsables de pneumocoques invasives
- Qu'une étude du portage de *S. pneumoniae* doit être mise en place sous l'égide de l'InVS, afin de suivre l'évolution du portage rhino-pharyngé des pneumocoques chez l'enfant et d'apprécier d'éventuelles conséquences de la vaccination en termes de remplacement sérotypique.
- Que la Société Française de Pédiatrie, saisie sur la question de cette vaccination chez les enfants à risque d'infections invasives à pneumocoques en raison d'une pathologie associée, s'est prononcée en faveur de l'utilisation de ce vaccin chez ces enfants à risque, sur la base d'un consensus d'expert (recommandation de niveau III), dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Vu les références citées en annexe,

la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France émet l'avis suivant :

La primo-vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar<sup>R</sup>) est fortement recommandée pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie
- Drépanocytose homozygote
- Infection par le VIH
- Déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à
  - Une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique
  - Un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe
- Cardiopathie congénitale cyanogène, une insuffisance cardiaque
- Pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée)
- Brèche cérébro-méningée
- Diabète

La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar<sup>R</sup>) est recommandée pour les enfants de moins de 2 ans exposés à un ou des facteurs de risque lié au mode de vie identifiés dans la littérature : enfants gardés plus de quatre heures par semaine en compagnie de plus de deux enfants en dehors de la fratrie, enfant ayant reçu moins de deux mois d'allaitement maternel, enfant appartenant à une fratrie d'au moins trois enfants (d'âge pré-scolaire)

Après une primovaccination par le vaccin pneumococcique conjugué (3 ou 2 injections selon l'âge), une vaccination de rappel par le vaccin polysaccharidique à 23 valences est recommandée à partir de la deuxième année.

Il est d'autre part recommandé :

- Qu'il soit mis en place un suivi national actif de la pharmacovigilance sur d'éventuels effets indésirables graves et /ou inattendus survenant au décours de l'administration du vaccin.
- Que la surveillance des infections invasives à pneumocoques de l'enfant fournisse à partir de 2002 des données cliniques et bactériologiques validées, permettant de mieux connaître l'évolution de la part relative des différents sérotypes de pneumocoques responsables de méningite chez l'enfant, les facteurs de risque de ces méningites et dans le futur le statut vaccinal antipneumococcique de l'enfant.

Cet avis sera réexaminé au vu des données de couverture vaccinale, de pharmacovigilance et de surveillance épidémiologique et bactériologique comprises dans le dispositif de suivi existant et recommandé.

<p>CET AVIS AINSI QUE SON ANNEXE NE PEUVENT ETRE DIFFUSES QUE DANS LEUR INTEGRALITE, SANS AJOUT, NI SUPPRESSION</p>
---

## ANNEXE

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K, and the Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Ped Infect Dis J* 2000, 19 : 187-195.

Black S, Shinefield H, Hansen J, Elvin L (Kaiser Permanente Vaccine Study Center in Oakland, California) and Laufer D, Malinoski F (Wyeth Ayerst Global Pharmaceuticals, Radnor, PA). Post-licensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Ped Infect Dis J* (in press).

Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections incidence, predisposing factors, and prognosis. (Review). *Rev. Inf. Dis.* 1985, 7 : 133-42.

Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000, 49 (No. RR-9).

Cherian T, Steinhoff MC, Harrison LH, Rohn D, McDougal LK, Dick J. A cluster of invasive pneumococcal disease in young children in child care. *JAMA* 1994;271:695-697

Davis CWC, McIntyre PB. Invasive pneumococcal infection in children, 1981-92 : a hospital-based study. *J Paediatr Child Health* 1995, 31 317-22.

de Benoist AC, Laurent E, Goulet V, Institut de Veille Sanitaire. Infections invasives à *haemophilus influenzae*, *listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B en France en 1997. Evolution 1991-1997. *BEH* 1999, 15.

Dewey C, Midgeley E, Maw R. The relationship between otitis media with effusion and contact with other children in a british cohort studied from 8 months to 3 1/2 years. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Sep 15;55(1):33-45

Duffy LC, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics.* 1997 Oct;100(4):E7

Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Kayhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Makela PH, Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001, 344 : 403-9.

Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992, 268 : 3323-27.

Grimprel E, Floret D et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique: Bactériémies et septicémies à pneumocoque. Enquête nationale multicentrique. *Méd Mal Infect* 1994, 24S : 975-81.

Grimprel E, Floret D, et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique. Bactériémies et septicémies à pneumocoque. Enquête nationale multicentrique. *Méd Mal Infect* 1994, 24 spécial 975-81.

Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet.* 2001 Mar 24;357(9260):950-2. Review.

Kellner JD, Ford-Jones EL. *Streptococcus pneumoniae* carriage in children attending 59 Canadian child care centers. Toronto Child Care Centre Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999 May;153(5):495-502.

Kenneth MZ et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California : implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine trial. *J Infect Dis* 1996, 174 : 752-9.

- Laurichesse H, Romaszko JP, Nguyen LT, Souweine B, Poirier V, Guélon D, André M, Ruivard M, De Champs C, Caillaud D, Labbé A, Beytout J. Clinical characteristics and outcome of patients with invasive pneumococcal disease, Puy de Dôme, France, 1994-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001, 20 : 299-308-
- Leroux MC. Modes d'accueil des jeunes enfants en France. Comparaison avec les autres pays de la Communauté européenne. *Arch Pédiatr* 1999, 6 : 611-4.
- Levine OS, Farley M, Harrison LH, Kefkowitz L, Mc Geer A, Schwartz B, for the Active Bacterial Core Surveillance Team. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children : a population-based case-control study in North-America. *Pediatrics* 1999, 103 : 3.
- Olivier C, Bègue P, Cohen R, Floret D pour le GPIP5. Méningites à pneumocoque de l'enfant. Résultats d'une enquête nationale (1993-1995). *BEH* 2000, 16 : 6770.
- Olivier C, Joly-Guillou ML, SANNI E, Boussougant Y. Bactériémies et septicémies communautaires en pédiatrie générale. Expérience de deux années consécutives 1998 et 1999. Flammarion Médecine Sciences Journées parisiennes de pédiatrie 2000, 17-27.
- Olivier C. *Streptococcus pneumoniae* bacteriemia and septicemia in French children (Paris area) ; implications for immunization policy. 40~1 ICAAC, 2000, abstract : 1861.
- Ovetchkine P. Cohen R. Gaudelus J. Mortalité par infection a *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant; étude rétrospective sur 5 ans en Ile de France. *Arch Pediatr* 2001;8 Suppl 4 : 747-51
- Periodic Safety Update Report. Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine injectable suspension. Date of report 15 October 2001.
- Pollock TM, Morris J. A 7-year survey of disorders attributed to vaccination in North West Thames region. *Lancet*- 1983, 1 : 753-7.
- Pradier C, Dunais B, Carsenti-Etesse H, Cavailler P, Haas H, Boutin-Andreu L, Dellamonica P [Nasopharyngeal carriage of resistance pneumococci in day-care centers in the Alpes-Maritimes region] *Pathol Biol (Paris)* 1999 May;47(5):478-82 [Article en français]
- Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Jun;18(6):517-23
- Robinson KA et al, for the Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine area. *JAMA* 2001, 285 : 1729-35.
- Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J, and members of the Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control. Immunization Monitoring Program Active (IMPACT). Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998 implications for new vaccination strategies. *Clin Infect Dis* 2000, 31 58-64.
- Takala AK, Jero J, Kela E, Rönberg P, Koskenniemi E, Eskola J. Risk factors for primary invasive disease among children in Finland. *JAMA* 1995, 273 : 859-64.
- Venez 1, Schopfer K, Mülemann and the Swiss Pneumococcal Study Group. Paediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. *Int J Epidemiol* 1998, 27 : 1101-4.
- Von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines, *Clin Infect Dis* 2000, 31 : 482-7.
- Wyeth-Ayerst Global Medical Affairs. Summary document for Prevnar, post-marketing safety surveillance data from Northern California Kaiser Permanente for the French Ministry & CPMP. Draft Version 1, October 2001.