

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE
SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES
relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué
(Prevenar^R)
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 sérogroupe/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^R) 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®) 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 SON 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). 1
- ? Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections incidence, predisposing factors, and prognosis. (Review). *Reviews of Infectious Diseases* 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 et al A cluster of invasive pneumococcal disease in young children in child care
- ? 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 influenza, 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 (S.pn) bacteriemia and septicemia in French children (Paris area) ; implications for immunization policy. 40~1 ICAAC, 2000, abstract : 1861.
- ? 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 Alps-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 Programme, 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, Koskeniemi E, Eskola J. Risk factors for primary invasive disease among children in Finland. JAMA 1995, 273 : 859-64.
- ? Venetz I, Schopfer K, Mülemann and the Swiss Pneumococcal Study Group. Paediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. International Journal of Epidemiology 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 Prevnars-, post-marketing safety surveillance data from Northern California Kaiser Permanente for the French Ministry & CPMP. Draft Version 1, October 2001.