

Vaccination antipneumococcique (VAP): Etats des lieux

Hanifa ZIANE

Laboratoire Central de Biologie Médicale

EHS El Hadi Flici (ex.el kettar)

L'histoire de *Streptococcus pneumoniae*

a commencé

- **IVe siècle avant J.C.** : Hippocrate décrit pour la première fois les symptômes de la pneumonie.
- **1875** : Le médecin E. Klebs observa des bactéries dans les voies respiratoires des personnes décédées de pneumonie.
- **1886** : La bactérie fut décrite et nommée "pneumocoque" en avec la
- **1920** : Rebaptisée *Diplococcus pneumoniae* car souvent observée en paires,
- **1974**: Enfin renommée *Streptococcus pneumoniae*

S.Pneumoniae responsable de 15 millions de cas d'infections graves chaque année



1^{RE}
CAUSE DE PNEUMONIE
BACTÉRIENNE
COMMUNAUTAIRE
ET DE MÉNINGITE
DE L'ADULTE

www.santepubliquefrance.fr. infections à pneumocoque



10 À 30 % :
MORTALITÉ ESTIMÉE



> 800 000
ENFANTS DE MOINS
DE 5 ANS MEURENT
CHAQUE ANNÉE
DANS LE MONDE

Problème de résistance aux antibiotiques

S. Pneumoniae

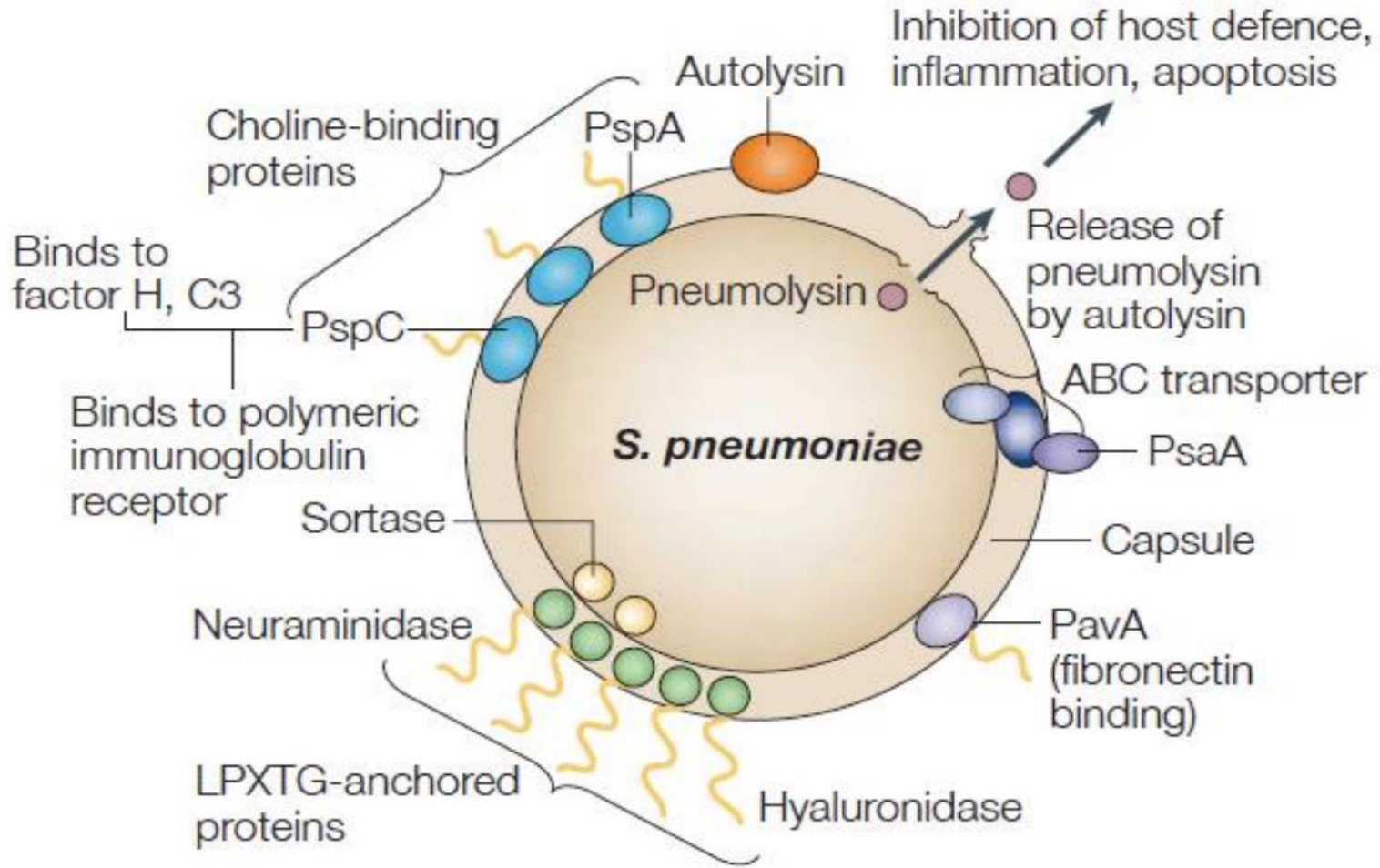
Revenons au tout début



- Le rhino-pharynx de l'enfant: **Niche écologique jamais « vide »** de *S.pneumoniae*
- Site de sélection et de transmission
- Portage chez les personnes asymptomatiques est de 5–90%
 - Adultes: 5–10%
 - Enfants : 20–60%
- Taux et durée variables: Age, dans le temps et dans l'espace
- Mécanisme physiopathologique non complètement élucidé

S. Pneumoniae

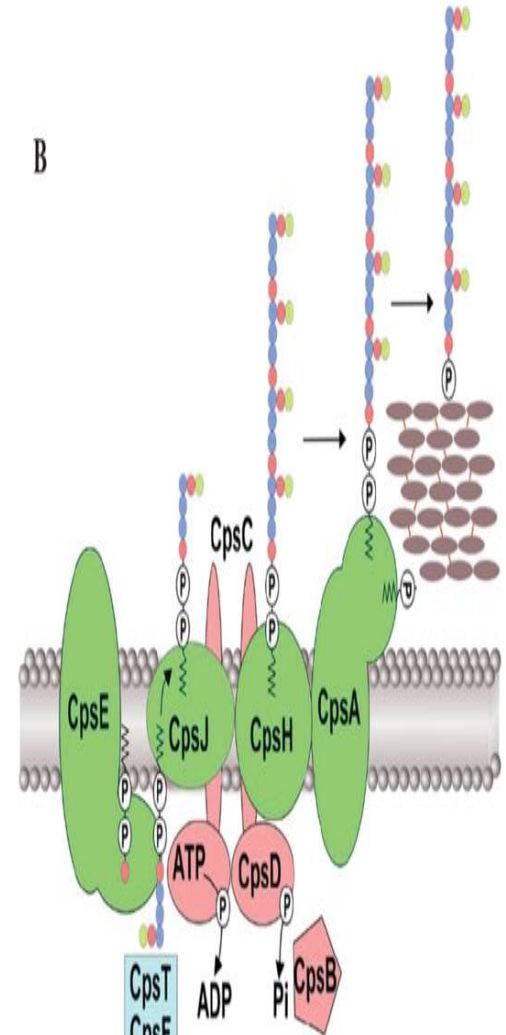
Facteurs de virulence



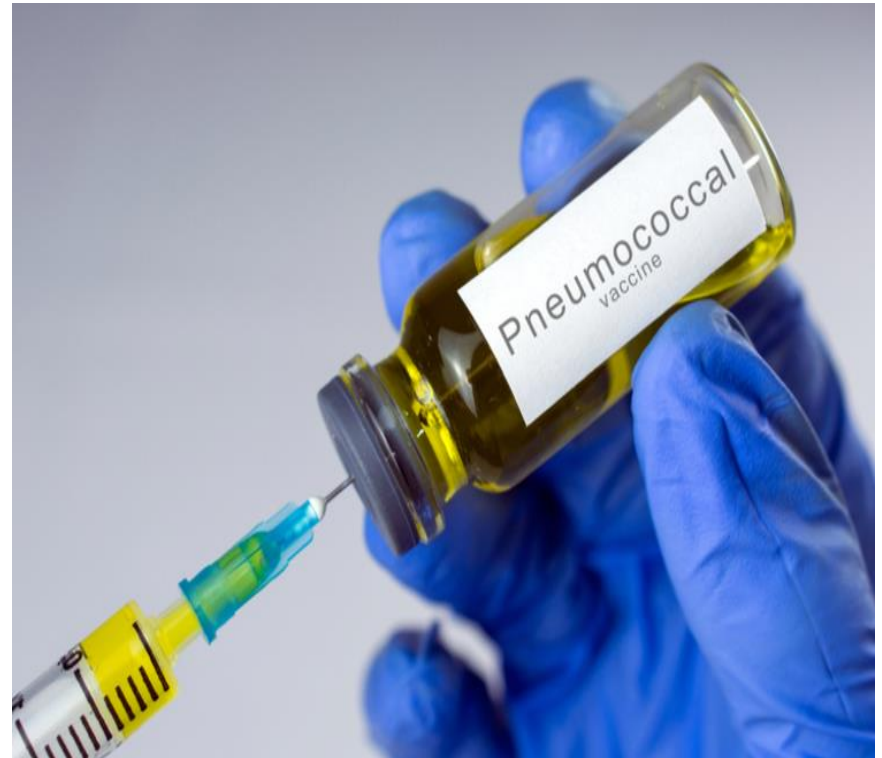
Capsule *S.pneumoniae*

- Facteur de virulence qui contribue au pouvoir pathogène
- Un polysaccharide complexe qui détermine la spécificité sérologique.
- Plus de 100 sérotypes identifiés et <50 causent plus 90% IIP
- La virulence varie d'un sérotype à l'autre
- La distribution des sérotypes dans le portage ou les infections varie selon: l'âge, la localisation géographique, au fil du temps
- Les ACs dirigés contre les polysaccharides sont protecteurs

Capsule
Cible de la vaccination



Quels VAP ?



Vaccins antipneumococciques

- Un siècle de prévention (1911-2025)
- Deux types de vaccins polysaccharidiques
 1. Non conjugué (à 23 valences)
 2. Conjugués (PCV à différentes valences)

- **Vaccins polysaccharidiques non conjugués**

- 1938 : 1^{ère} vaccination USA – Nombre de valence inconnue
- 1945 : Essai clinique USA – 4 valences
- 1946 : Commercialisation USA – 5 valences
- 1977 / **1983** : Commercialisation USA / France – 14 valences
- 1983 / **1987** : Commercialisation USA/France –23 valences → Pneumovax®/Pneumo 23
- **2017** : Arrêt de Pneumo 23, arrivée de Pneumovax en France



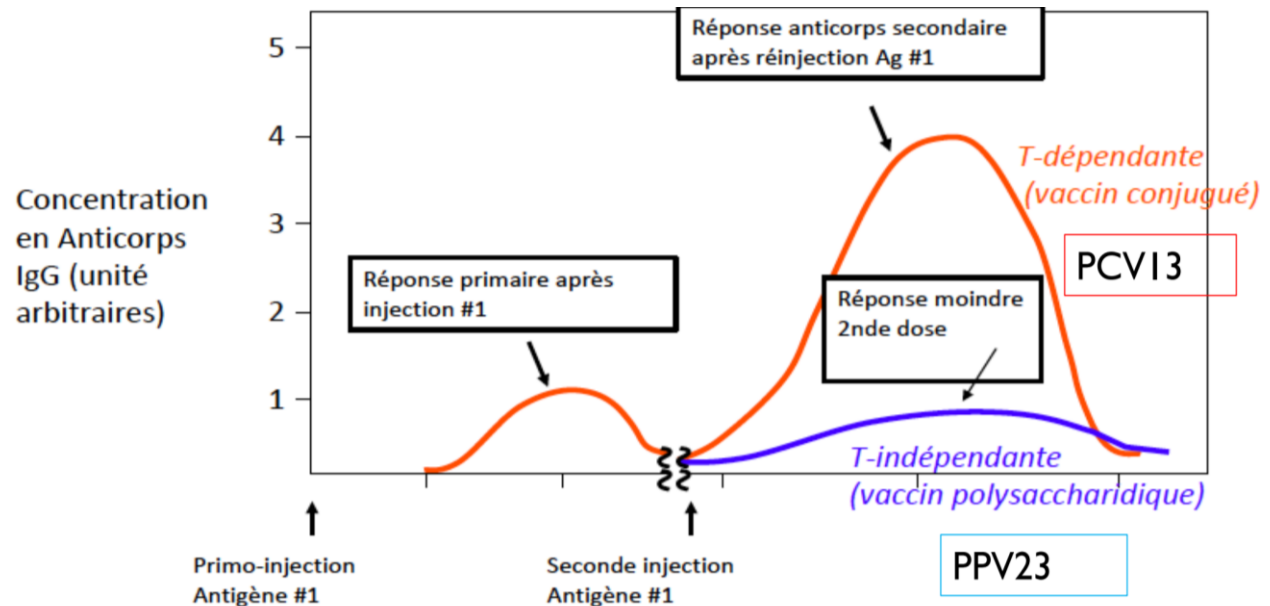
- **Vaccins polysaccharidiques conjugués**

- 2000 / **2001** : Commercialisation USA / France – 7 valences → Prevenar 7®
- **2010** : Commercialisation France – 13 valences → **Prevenar 13®**
- 2015/16 PCV 15
- 2018/2020 PCV20

Intérêt des vaccins conjugués

La conjugaison du polysaccharide à une protéine carrier génère une réponse T-dépendante

- ✓ Induit une mémoire immunitaire
- ✓ Produit des IgG de grande affinité
- ✓ Réduit le portage nasopharyngé: Herd immunity
- ✓ Effet booster



Choix des sérotypes composants les VAP

- **Les PCVs 7, 10, 13, 15 et 20**

Composés majoritairement par des sérotypes à potentiel invasif élevé.

- **Le PCV 21** comporte des sérotypes souvent portés par l'enfant donc susceptibles d'infecter les personnes à risque

- Des 21 sérotypes, 17 non couverts par les autres PCVs
- Seulement 4 sont commun avec PCV13 (3, 6A/C, 7F, 19A)

PCV7	PCV10	PCV13	PCV15	PCV20	PCV21
4	4	4	4	4	-
6B	6B	6B	6B	6B	-
9V	9V	9V	9V	9V	-
14*	14*	14*	14*	14*	-
18C*	18C*	18C*	18C*	18C*	-
19F ³	19F ³	19F ³	19F ³	19F ³	-
23F	23F	23F	23F	23F	-
	1	1	1	1	-
	5	5	5	5	-
	7F	7F	7F	7F	7F
		3*	3*	3*	3*
		6A(C)	6A(C)	6A(C)	6A (C ?)
		19A	19A	19A	19A(B)
			22F	22F	22F
			33F	33F	33F
				8*	8*
				10A	10A
				11A	11A
				12F	12F
				15B (C)	15B (C)
					9N
					15A
					16F
					17F
					20
					23A
					23B
					24F
					31
					35B

- Sérotypes à disease potential élevé
- Sérotypes à disease potential moyen
- Sérotypes à disease potential faible



Concentre les souches les plus résistantes

*Ces sérotypes pourraient être classé dans le groupe « pouvoir invasif élevé»

§ Ce sérotype pourrait être classé dans le groupe « pouvoir invasif faible»

Le sérotype 11A est très peu invasif mais très résistant aux antibiotiques

Indications des VAP

Population cible des VAP

ACIP 2019



“Pediatric Population”

Children < 2 y

PCV13



“Immunosuppressed”
High Risk

- Congenital or acquired immunodeficiency
- Solid or hematologic cancer
- Chronic renal failure
- Nephrotic syndrome
- Immunosuppressive therapy
- CSF leaks
- Cochlear implants

PCV13 + PPSV23



“Adults with Chronic Conditions”
At Risk

- Age 19-64 y
- Diabetes mellitus
- Chronic heart disease
- Chronic liver disease
- Chronic lung disease
- Alcoholism
- Smoking

PCV13 + PPSV23



“Older Adults”
Age Based

Age ≥65 y

PPSV23
+/- PCV13

* ACIP 2019 (Advisory Committee for Immunization Practice)

VAP en pratique

- **Chez tous les nourrissons** : PCV13 ou PCV15.
- ✓ Elle comporte **deux doses: 2 mois et de 4 mois**, suivies **d'une dose de rappel à 11 mois**.
- ✓ Rattrapage possible pour les plus de 6 mois non vaccinés selon le schéma suivant :
 - enfants de 7 à 11 mois : deux doses à deux mois d'intervalle, suivies d'un rappel un an
 - enfants de 12 à 23 mois : deux doses à au moins deux mois d'intervalle.

Nourrissons : Une série de quatre doses de PCV15 ou PCV20 est recommandée, à administrer à 2, 4, 6 et 12 à 15 mois.

VAP en pratique

- **Chez les enfants et adolescents à risque élevé d'IP**

Injection PCV13 ou PCV15 et/ou du vaccin 23-valent selon un calendrier variant avec l'âge :

- ✓ **Pour les prématurés et les nourrissons** : Trois injection PCV 13 Ou PCV 15 à 2 mois, 3 mois et 4 mois suivie d'un rappel à 11 mois.
- ✓ **Pour les enfants de 2 à 5 ans non encore vaccinés** : deux injections PCV 13 ou PCV 15 à deux mois d'intervalle, suivies d'une injection du 23-valent au moins 2 mois après.
- ✓ **Pour les enfants de 2 à 5 ans déjà vaccinés avant 2 ans** : une injection du 23-valent au moins 2 mois après la précédente dose de vaccin.
- ✓ **Pour les enfants de plus de 5 ans, les adolescents non encore vaccinés** : une injection PCV 13 ou PCV 15 suivie d'une injection avec le 23-valent au moins 2 mois après.
- ✓ **Pour les enfants de plus de 5 ans, les adolescents ayant été vaccinés avec le vaccin 23 valent** : une injection PCV 13 ou PCV15.

- Une revaccination est possible avec le vaccin 23 valent en respectant un délai minimal de 5 ans après la dernière injection du vaccin 23 valent.

VAP en pratique

- **Chez les adultes âgés de 18 à 64 ans, à risque élevé d'IP**
 - ✓ Personnes non antérieurement vaccinées : Dose unique PCV20 ou PCV21
 - ✓ Personnes ayant reçu antérieurement une dose de PCV13 Ou PCV15 : une dose de PCV 20 ou PCV 21 si la vaccination antérieure remonte à plus d'un an.
 - Personnes déjà vaccinées avec la séquence PCV13-PPV23 : une dose de PCV 20 ou PCV 21 après un délai minimal de 5 ans après la précédente injection de PPV 23 .

- **Chez les adultes âgés de 65 ans et plus**
 - ✓ Non encore vaccinées : administration d'une dose de PCV 20 ou PCV 21
 - ✓ Ayant déjà reçu un ou des VAP vaccins: poursuivre leur schéma de vaccination selon les recommandations ci-dessous :
 - Les personnes ayant reçu une dose unique de PPV23 ou de PCV13 recevront une dose unique de PCV 20 ou PCV 21 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ;
 - Les personnes vaccinées avec la séquence (PCV13-PPV23), voire la séquence PPV23-PCV13, pourront recevoir une injection unique de PCV20 ou de PCV21, en respectant un délai minimal de 5 ans après la précédente injection de PPV23.

Sécurité des VAP

- Les VAP en général très bien toléré.
- Les effets secondaires pouvant survenir
 - un état fébrile (1 à 2 enfants sur 10)
 - une réaction locale avec rougeur ou tuméfaction douloureuse au site d'injection (1 à 2 enfants sur 10 vaccinés).
 - Une fièvre supérieure à 39°C survient chez 1 à 3 enfants sur 100, et une convulsion fébrile peut apparaître (contrôler la température après la vaccination)
- D'autres problèmes si rares (1 par 100 000 ou un million) ont été rapportés mais il est difficile d'incriminer directement le vaccin.
- A noter que le VAP ne surcharge pas le système immunitaire et qu'il n'augmente pas le risque des allergies ou d'autres maladies.

Impact des VAP

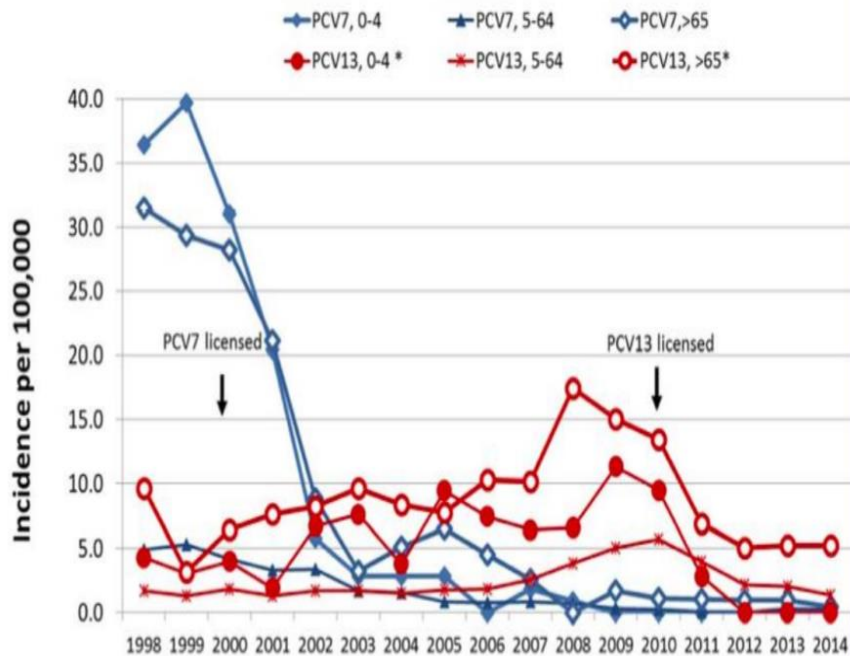
Généralisation de l'utilisation des PCVs dans le monde en 2000 (PCV7) et 2010 (PCV13) : **Impact considérable en santé publique**

- **Réduction des IIP**
 - ✓ Chez l'enfant
 - ✓ Chez l'adulte (immunité de groupe)
- **Réduction du PNP**
- **Réduction de la résistance aux ATBs**
- **Répartition des sérotypes**
 - ✓ Non vaccinaux : Remplacement des sérotypes
 - ✓ Vaccinaux résiduels

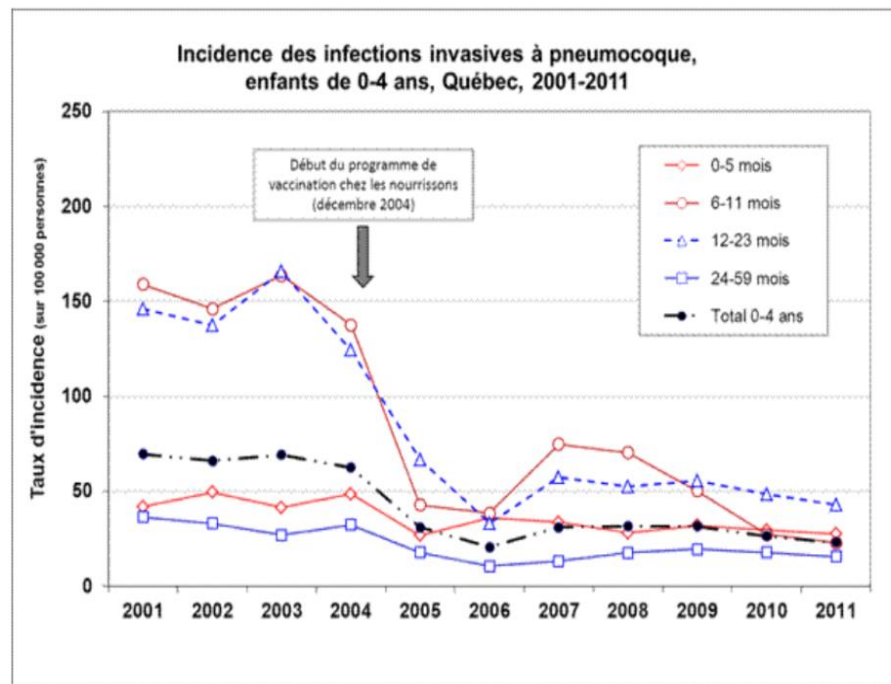
Impact des VAP: IIP

Vaccination enfant : IIP \searrow de 56 % et de 60% des hospitalisations pour pneumonies et septicémies à Sp

Figure 3: Incidence of PCV7 and PCV13 by age group



* Only includes the six additional strains covered by PCV13 and not PCV7



Source : Figure réalisée par le Bureau de surveillance et de veille du ministère de la Santé et des Services sociaux à partir de données extraites du fichier MADO le 25 mai 2012.

Québec

Utilisation systématique du vaccin conjugué heptavalent (Pneu-C-7) en 2004 remplacé par le vaccin Pneu-C-10 en 2009, puis par le vaccin Pneu-C-13 en 2011.

USA

Impact des VAP

Portage nasopharyngé



antibiotics



Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: a Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022

Alexis Rybak ^{1,2,3,4}, Corinne Levy ^{1,2,3,4,7}, Naïm Ouldali ^{1,4,5}, Stéphane Bonacorsi, Stéphane Béchet ¹, Jean-François Delobbe ¹, Christophe Batard ^{1,2}, Isabelle Donikian ¹, Marie Goldrey ¹, Jessica Assouline ¹, Robert Cohen ^{1,2,3,4,7} and Emmanuelle Varon ^{1,4,6}

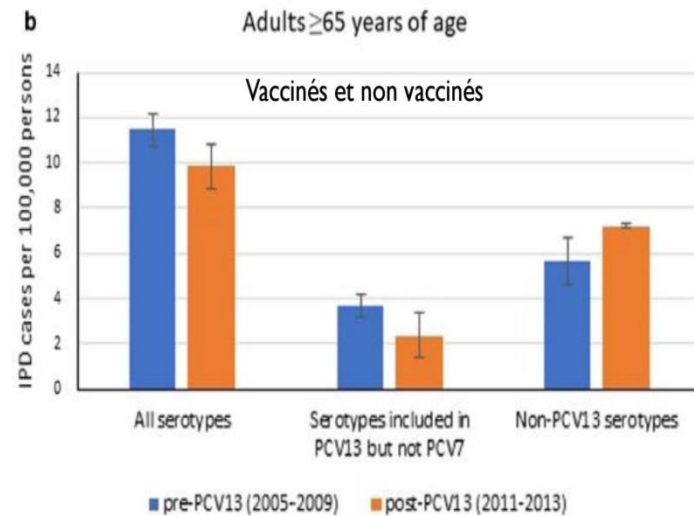
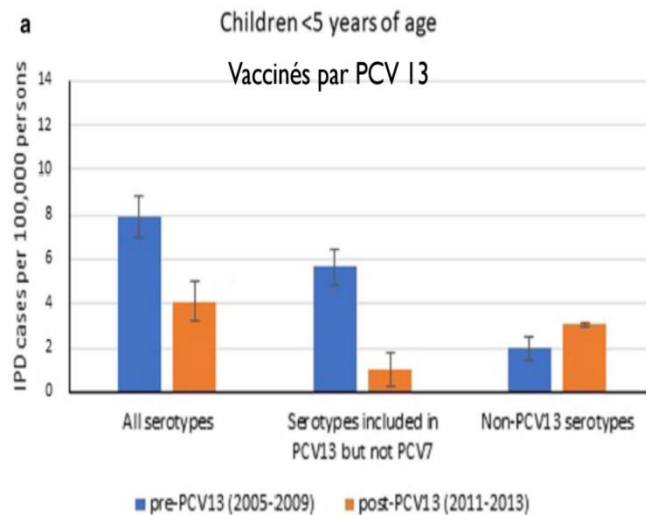
- Dans la flore rhinopharyngée, parmi les 13 sérotypes du PCV13, seuls 3 sont encore présents
 - Les sérotypes 19F et 19A: rare dans les IIP, mais 2 à 3 % des enfants continuent à les porter
 - Le sérotype 3 (presqu'au même niveau qu'avant)

Cohen R. *Infectious Disease Now*, soumis Dec 2023. *Pneumococcal conjugate vaccines, what's new before the implementation of their third generation?*

Impact des VAP

Résistance aux antibiotiques

USA : étude de l'impact du PCV sur la résistance du Sp aux antibiotiques



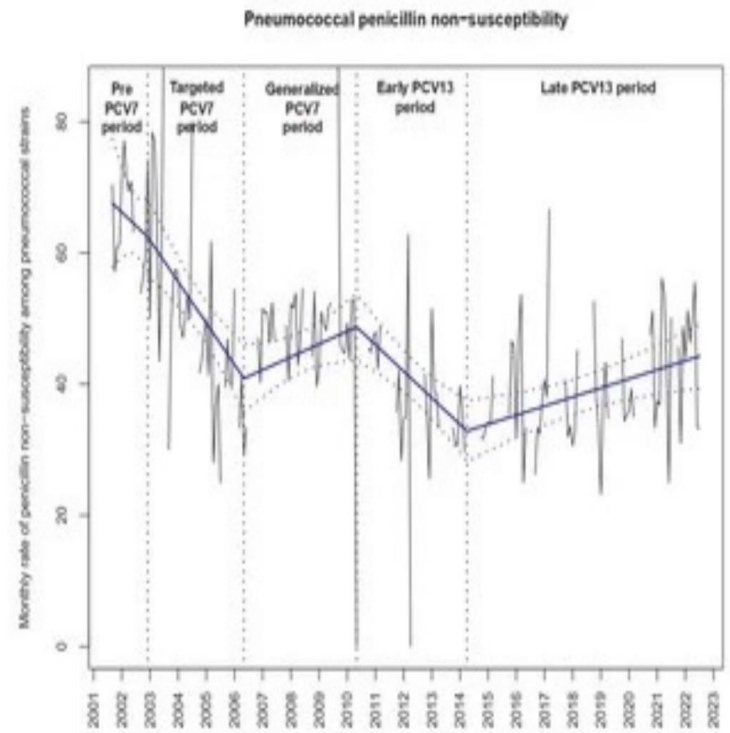
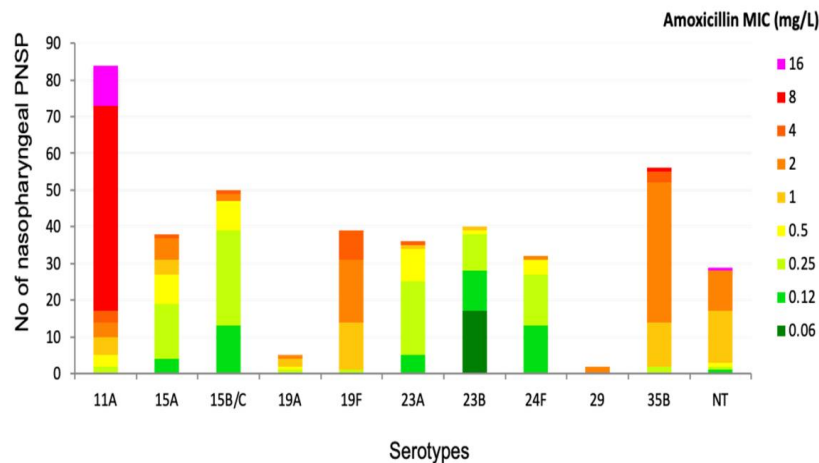
- Diminution des IIP à PSDP
- de 6.5 à 0.5 / 100,000 enfant < 5 ans ,

- Diminution des IIP à PSDP
- de 4.4 à 1.4 / 100,000 adulte \geq 65 ans

Impact des VAP

Résistance aux antibiotiques

CMI à l'amox des pneumocoques isolés de portage 2021/2022 en fonction des sérotypes (R: CMI>2mg/l)



Cohen R. *Infectious Disease Now*, soumis Dec 2023. Pneumococcal conjugate vaccines, what's new before the implementation of their third generation?

Impact des VAP

Répartition des sérotypes

- Le bénéfice des PCV7/PCV13 a été contrebalancé par le phénomène de
 - ✓ Remplacement sérotypique avec augmentation des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux
 - ✓ Persistance des sérotypes vaccinaux (sérotypes résiduels: 3, 6C, 19A, 19F)
- Ces sérotypes peuvent infecter des personnes à risque (enfants**), être portés par les enfants vaccinés, et circuler dans la population

Impact des VAP

Répartition des sérotypes



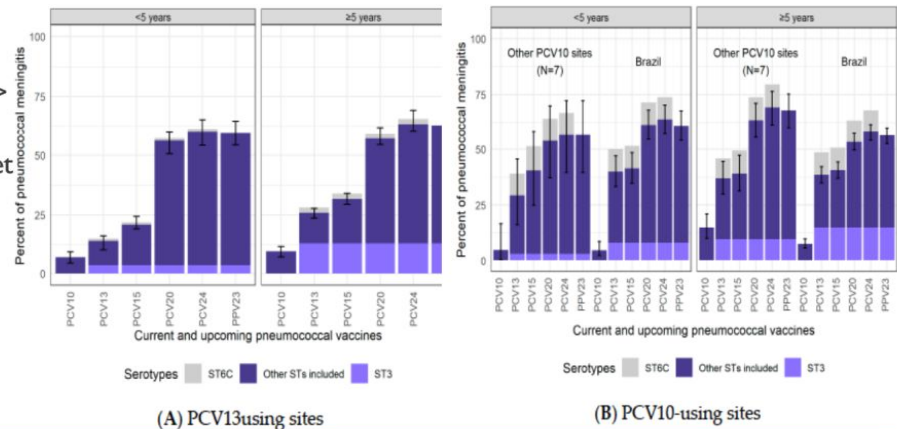
microorganisms



Article

Serotype Distribution of Remaining Pneumococcal Meningitis in the Mature PCV10/13 Period: Findings from the PSERENADE Project

- Description des sérotypes des méningites restantes à pneumocoque dans les pays utilisant le PCV10/13 pendant au moins 5 à 7 ans → 32 pays utilisent le PCV13 et 8 utilisent le PCV10
- Pays utilisant PCV10 :
 - PCV10 sérotypes : 5 % des cas chez < 5 ans et de 15 % chez > ou = 5 ans
 - les principaux sérotypes : 19A, 6C et 3 : 42 % des cas <5 ans et 37 % > ou = 5 ans.
- Pays utilisant PCV13 :
 - PCV13 sérotypes : 14 % pour < 5 ans et 26 % > ou = 5 ans
 - 4 % et 13 %, respectivement, étaient du sérotype 3.
 - Les principaux sérotypes, : 15BC, 8, 12F, 10A, 22F, 24F, 23B, et 23A

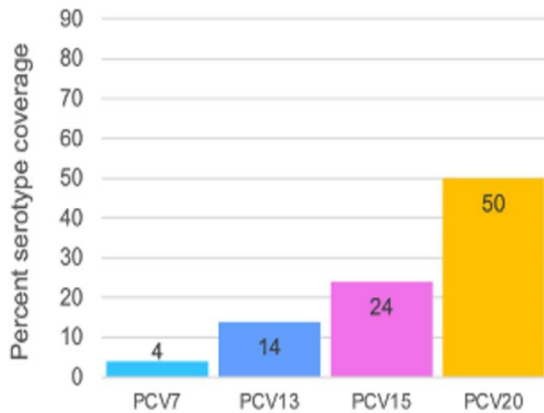


Dans de nombreux pays **Impact maximum** des PCVs :
1^{ère} génération (PCV7) et 2^{ème} génération (PCV10 et 13)

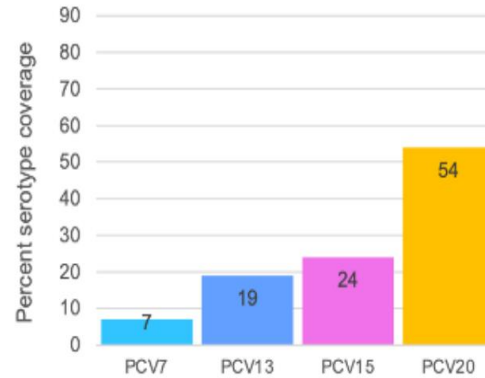
Nécessité d'utiliser d'autres vaccins conjugués de 3^{ème} génération (PCV 15, 20 et 21)

Couverture vaccinale potentielle

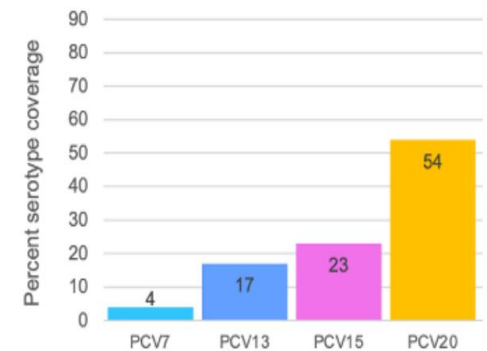
0-23 months (n=139)



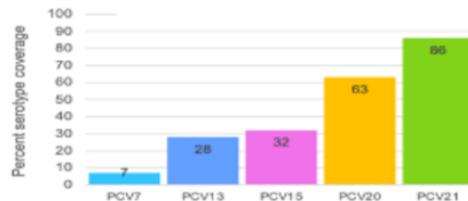
24-59 months (n=59)



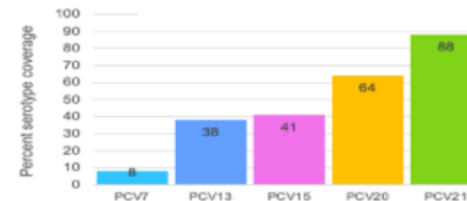
5-15 years (n=82)



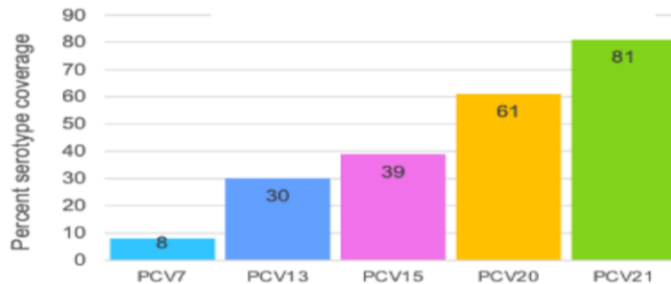
16-64 years (n=327)



65-85 years (n=264)



>85 years (n=64)



France 2022 (données CNRP)

Nouveaux VAP

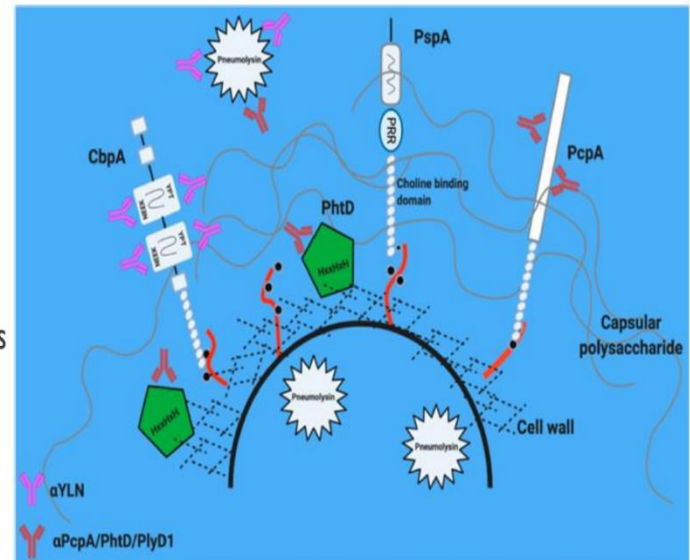
Stratégie vaccinale contournant le remplacement des sérotypes

Review

Multi-Valent Protein Hybrid Pneumococcal Vaccines: A Strategy for the Next Generation of Vaccines

Vaccins protéiques

- Basés sur des antigènes hautement conservés et immunogènes
- Combinaison des antigènes protéiques recombinants (Pneumolysine/CbpA hybride (YLN) avec PCV : Protection anti PCV et large protection contre les autres sérotypes



present in the extracellular environment of the bacteria. **Pneumolysin** (white star) is a pore forming toxin that is localized within the cytoplasm, but is released during cell lysis. **Pneumococcal surface protein A** (PspA), **choline binding protein** (CbpA), **pneumococcal choline binding protein** (PcpA) and **histidine triad protein D** (PhtD) are surface proteins that have domains conserved across serotypes and contribute to pneumococcal pathogenesis. Antibodies (pink and red Y shapes) targeting each of these proteins have been shown to convey protection to animals against experimental disease. Thus, they have been formulated into vaccines for human clinical trials

Nouveaux VAP

Vaccins à bactérie entière: Deux en cours

- Vaccin à bactérie intacte irradiée aux rayons gamma
- Vaccin à bactérie entière dérivant d'une souche non proliférante et non capsulée (RM200 RXIE Pdt lytA) avec gène lytA supprimé et ply inactivée
- En phase II incluant les enfants

En Algérie



CALENDRIER NATIONAL DE VACCINATION
Long processus d'actualisation se traduisant par des
textes réglementaires

- Décret 69-88 du 17 Juin 1969 : DTC POLIO, BCG, ANTI VARIOLE
- **Arrêté ministériel 24 novembre 2014** introduisant de façon obligatoire et gratuite les vaccins:
 - ✓ Anti poliomyélite injectable
 - ✓ Anti rubéole
 - ✓ Antiourlien
 - ✓ **Antipneumococcique: PCV 13 introduit en 2016**

En Algérie Pré PCV13



Tableau 1. Sérotypes les plus fréquents de *S. pneumoniae*, résistance aux antibiotiques et couverture vaccinale théorique par le PCV10 et le PCV13 au Maghreb avant l'introduction du vaccin.

Étude (Dates)	Population	Sérotypes les plus fréquents	Pourcentage de souches non sensibles* à la pénicilline	Couverture vaccinale	
				PCV10	PCV13
Algérie					
Ramdani-Bougoussa <i>et al</i> [13] (1996–2000)	N = 309 (40 % IIP) (âge < 5 ans 70,2 %)	1, 5, 14, 6 (IIP enfant)	34,6 % (toutes les souches)	NR	NR
→ Tali-Maamar <i>et al</i> [14] (2001–2010)	N = 294 (56,8 % IIP) (âge < 5 ans, 33,3 %)	14, 23F, 6B 19F, 1 (tous) 14, 23F, 19F, 6B, 1 (IIP, < 5 ans)	Ad:1,3,5,19f,23F 25,2 %	69,2 %	76,9 %
→ Ramdani-Bougoussa <i>et al</i> [15] (2005–2010)	N = 270 enfants (36 % IIP)	14, 1, 19F, 19A, 6B, 5, 3, 6A et 23F (IIP)	48 %	71,1 %	86,8 %
→ Ziane <i>et al</i> [16] (2010–2014)	N = 80 IIP (âge < 5 ans)	14, 19F, 6B, 23F, 18C, 1, 5, 7F, 19A, 3	66,7 % (méningites)	71,3 %	90 %
→	N = 138 asymptomatiques (âge < 5 ans)	6B, 14, 19F, 23F, 4, 9V/A, 1, 19A, 6A, 3	NR	44,2 %	58 %

En Algérie

PCV 13 schéma (2+1)



Calendrier vaccinal 2023

Age \ Vaccin	Naissance	2mois	3mois	4mois	11mois	12mois	18mois	6ans	11-15ans	16-18ans	Tous les 10ans à partir de 18ans
BCG	BCG										
HBV	HBV										
VPO		VPO		VPO		VPO					
DTCaVPI- Hib-HVB		DTCaVPI- Hib-HVB		DTCaVPI- Hib-HVB		DTCaVPI- Hib-HVB					
PCV		PCV		PCV		PCV					
ROR					ROR		ROR				
DTCa-VPI							DTCa-VPI				
dT Adulte									dT Adulte	dT Adulte	dT Adulte

BCG: vaccin antituberculeux; HBV: vaccin anti-hépatite B; VPO: vaccin antipolio oral; VPI: vaccin antipolio injectable; DT: vaccin antidiphthérique et anti-tétanique; dT: vaccin antidiphthérique et antitétanique adulte; Ca: vaccin anticoquelucheux acellulaire; Hib: vaccin anti-*Haemophilus* type b; ROR: vaccin antirougeole, rubéole et oreillons; PCV: vaccin antipneumococcique conjugué



Couverture vaccinale PCV13

Année	2018	2019	2020	2021	2022
%	91	68	61	66	74

Impact COVID-19

Taux national de couverture vaccinale. Source MS

Année	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
%	91	87	83	78	74	89	90

[Immunization country profiles](#) - WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: Algeria 2024 revision

Impact du PCV 13 en Algérie

- **Réussite pédiatrique** : La vaccination des nourrissons semble bien mise en œuvre, avec une couverture élevée. Cela est très positif pour la réduction des IIP et le PNP chez les enfants.
- **Bénéfice économique** : Le programme PCV13 est non seulement bénéfique en santé publique, mais aussi économiquement rentable selon les modélisations (économie de 25.76 millions de dollars!).



Limites

- Il semble y avoir **peu de recommandations officielles très détaillées** pour les adultes à risque
- Le remplacement sérotypique et la surveillance épidémiologique des sérotypes posent des défis, bien que ce soit un enjeu mondial.
- Il y a peu d'études publiées récemment qui quantifient précisément la couverture ou l'impact chez les adultes
- La surveillance des sérotypes invasifs existe, mais des données actualisées (post-vaccination à long terme) en Algérie sont limitées dans la littérature accessible.

Conclusion

- **VAP est un** besoin réel nécessitant une adaptation régulière aux changements épidémiologiques
- **VAP** nécessite une surveillance active : IIP, PNP , de la résistance et des sérotypes impliqués
- **Surveillance nécessaire** : Pour maintenir et optimiser l'impact, il est crucial de renforcer la surveillance sérotypique des pneumocoques (surtout avec le risque de remplacement de sérotypes).
- ✓ **Consolider la stratégie pédiatrique**
- ✓ **Améliorer la stratégie adulte** : L'absence de données claires pour les adultes à risque suggère un “angle mort” potentiel : vacciner davantage les adultes surtout les comorbides.

Streptococcus pneumoniae
une histoire sans fin

