

Comité Technique des Vaccinations

Rapport

**"Efficacité du vaccin polysaccharidique pneumococcique
chez les sujets âgés "**

Décembre 2002

Rapporteur

Michel Rosenheim

Présenté à la séance du Comité
Technique des Vaccinations du
12 décembre 2002

EFFICACITE DU VACCIN POLYSACCHARIDIQUE PNEUMOCOCCIQUE CHEZ LES SUJETS AGES

Michel Rosenheim

PROBLEMATIQUE

La position constante du CTV et de la section des maladies transmissibles du CSHPF vis-à-vis de la vaccination par le vaccin polysaccharidique pneumococcique (VPP), commercialisé en France sous le nom de Pneumo 23[®], a été de ne pas le recommander chez les sujets de plus de 65 ans sans autre facteur de risque.

Cette position, reposant sur les données de la littérature, a été aussi constamment critiquée et ce d'autant que le résumé des caractéristiques du produit mentionne

"Prévention des infections à pneumocoques, en particulier des pneumonies, dues aux sérotypes contenus dans le vaccin, chez les sujets à risque, à partir de l'âge de 2 ans :

- *sujet âgé de plus de 65 ans, particulièrement personne âgée vivant en institution ;*
- *sujet immunocompétent fragilisé ou susceptible d'être fréquemment hospitalisé (diabète, bronchite chronique, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, terrain alcoolotabagique...)* ;
- *sujet immunodéprimé : splénectomisé, drépanocytaire, syndrome néphrotique ;*
- *sujet porteur d'une brèche ostéo-méningée.*

Il convient de préciser que les infections récidivantes des voies aériennes supérieures, notamment otites moyennes et sinusites, ne sont pas une indication de la vaccination. "

Il a donc été considéré comme souhaitable de revoir les données récentes de la littérature.

AUTRES PAYS

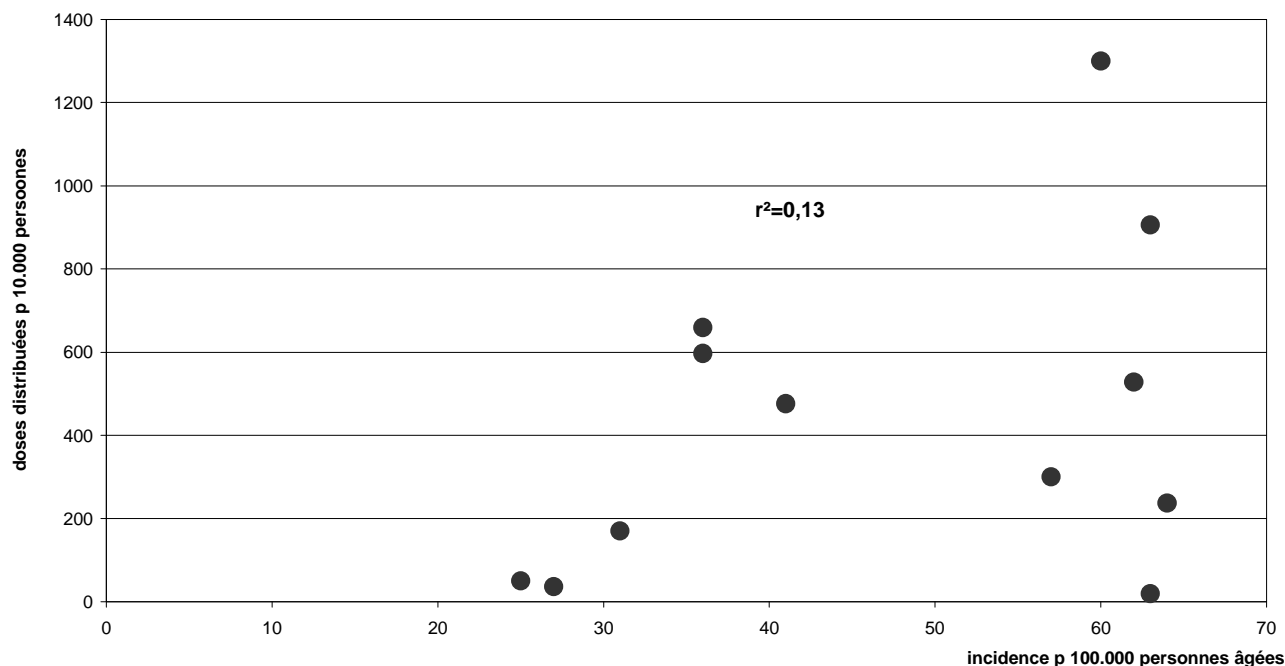
Le tableau I figurant en annexe a été fourni par Aventis-Pasteur MSD. Il montre d'une part l'hétérogénéité des recommandations vaccinales et d'autre part, pour les pays pour lesquels ces deux données sont disponibles, l'absence de corrélation entre le nombre cumulé de doses distribuées pendant la période 1996-2000 et l'incidence rapportée des infections pneumococciques (figure 1). Il est difficile de tirer des conclusions de cette absence de corrélation qui pourrait correspondre soit à une absence d'effet du vaccin, soit au fait que les pays les plus concernés par les infections à pneumocoque en raison d'une incidence élevée deviennent les plus consommateurs de vaccin.

Tableau I Pneumococcal vaccination in 22 developed countries: relationship between vaccine registration, recommendations, reimbursement, disease incidence, health economic studies and vaccine distribution

(données Aventis-Pasteur MSD)

country	year 23-valent vaccine registered	age-based vaccination recommendation for elderly adults	public reimbursement available	health economic studies published before vaccine was introduced	reported annual incidence of invasive pneumococcal disease per 100,000 elderly adults	cumulative no. of doses distributed per 10,000 population, 1996-2000 [§]
Australia (Victoria)	1996	Yes	(Yes)	–	63	906
Austria	1995	Yes	–	–	–	344
Belgium (Flemish Brabant)	1995	Yes	– [†]	Yes	36	659
Canada (Toronto)	1983	Yes	Yes	–	–	1169
Denmark	1996	Yes	–	–	64	237
Finland	1984	Yes	–	Yes	27	36
France	1983	–	Yes	–	31	170
Germany	1984	Yes	Yes	–	–	439
Greece	1998	Yes	Yes	–	–	124
Iceland	–	Yes	–	–	–	541
Ireland	1985	Yes	(Yes)	–	–	357
Italy	1992	(Yes)	(Yes)	–	–	83
Luxembourg	1995	Yes	–	–	–	121
Netherlands	1984	–	–	Yes	63	19
New Zealand	1984	Yes	–	–	25	50
Norway	1996	Yes	–	–	62	528
Portugal	–	–	–	–	–	58
Spain (Valencia)	–	(Yes)	(Yes)	Yes	57	300
Sweden	1984	Yes	–	–	41	476
Switzerland	1983	Yes	–	–	–	121
United Kingdom (Oxford)	1989	–	Yes	–	36	597
United States (ABC)	1983	Yes	Yes	Yes	60	1300

Incidence rapportée des infections à pneumocoque chez les personnes âgées et nombre de doses délivrées (1996-2000)



DONNEES DE LA LITTERATURE

Si l'analyse des données de la littérature concernant les infections systémiques à pneumocoques est relativement aisée, car ce cadre est bien défini par la présence du pneumocoque dans un liquide normalement stérile, celle concernant la pneumonie est plus difficile. En effet, selon les publications, la définition de la pneumonie à pneumocoque est variable, pouvant reposer sur l'isolement du germe dans les crachats ou par prélèvement in situ, sur la sérologie, sur l'élévation du titre des anticorps... D'autre part, il n'existe qu'un essai randomisé en double aveugle dans lequel le critère d'inclusion est l'âge.

Etudes "historiques"

Les études fournies lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché, réalisées au cours des années 70, concernaient essentiellement les mineurs d'or d'Afrique du Sud^{1,2} et la Nouvelle-Guinée³. Ces études concernaient des sujets jeunes, en bonne santé, mais chez qui l'incidence des pneumonies et des septicémies à pneumocoque était élevée.

Méta-analyses

A ce jour, 5 méta-analyses ont été effectuées⁴⁻⁸. L'une d'entre elles⁵ n'analysant pas de façon spécifique les sujets de plus de 65 ans ou les sujets à risque ne sera pas prise en compte. Les autres méta-analyses n'individualisent en général pas un groupe selon l'âge mais un groupe à risque élevé au sein duquel se trouve les sujets âgés.

5 méta-analyses

Caractéristiques du groupe à haut risque	
Fine ⁴ , 1994	> 55 ans, diabète, insuffisance rénale ou hépatique, maladie pulmonaire, alcoolisme, cancer, immunosuppression
Hutchinson ⁵ , 1999	non individualisé
Moore ⁶ , 2000	âgé ou immunodéprimé
Cornu ⁷ , 2001	> 55 ans
Watson ⁸ , 2002	> 65 ans

Résultats de 4 méta-analyses (risque relatif, intervalle de confiance à 95%, nombre de sujets)

	Fine, 1994	Moore, 2000	Cornu, 2001	Watson, 2002
Pneumonie toutes causes	0,92 (0,63-1,35) 4143	1,08 (0,92-1,27) 7837	non significatif, sans précision	1,15 (0,95-1,40) 29762
Pneumonie à pneumocoque	1,23 (0,28-5,43) 4379	0,88 (0,72-1,07) 22479	non significatif, sans précision	1,02 (0,75-1,40) 29762
Bactériémie à pneumocoque	non évalué	0,53 (0,14-1,94) 927	non significatif, sans précision	0,37 (0,07-1,91) 26925
Décès en rapport avec une pneumonie	0,51 (0,09-2,92) 103	0,93 (0,72-1,20) 22559	non significatif, sans précision	non évalué
Décès toutes causes	1,16 (1-1,35) 4332	non évalué	non significatif, sans précision	0,99 (0,80-1,22) 2837

L'ensemble des méta-analyses montre donc que le vaccin n'est efficace ni chez les sujets âgés, ni dans le groupe des sujets à haut risque ou immunoincompétents, groupe dans lequel se trouvent également les sujets âgés. La critique, constante depuis les publications de Shapiro *et al*^{9,10} et "intériorisée" par les pratiquants de méta-analyses des essais contrôlés est que la puissance de ces études est insuffisante et que seules les études cas-témoin devraient être utilisées.

Etudes cas-témoin

Le problème inhérent aux enquêtes cas-témoin, et notamment dans le cadre d'une maladie polyfactorielle telle que l'infection à pneumocoque, est l'impossibilité de neutraliser les facteurs de confusion inconnus. Il est en effet évident que la population des sujets vaccinés par le VPP diffère de la population vaccinée, y compris dans une même tranche d'âge.

La neutralisation *a priori* de ces facteurs de confusion repose sur l'appariement, mais au-delà de quelques facteurs d'appariement (tranche d'âge, sexe, pathologie sous-jacente),

l'étude devient impossible tant la difficulté de trouver des témoins croît. L'intérêt de la randomisation est d'ailleurs qu'elle permet un appariement sur l'ensemble des facteurs de confusion, connus et inconnus.

La neutralisation *a posteriori* repose sur l'analyse multivariée (régression logistique), mais il est nécessaire que tous les facteurs de confusion possibles aient été recueillis.

Ainsi, dans l'une des études citées¹⁰, les cas et les témoins avaient été appariés sur l'âge, le lieu d'hospitalisation, la date d'hospitalisation, la pathologie sous-jacente ayant justifié la vaccination par le VPP, la durée de cette pathologie. Cependant les cas différaient des témoins car ils étaient significativement plus souvent non-caucasiens, avaient moins souvent un médecin traitant de ville, étaient plus souvent en long séjour. L'analyse multivariée a certes permis de neutraliser ces facteurs, mais non les facteurs de confusion non recueillis, niveau économique, par exemple, pouvant être en relation à la fois avec la non vaccination par le VPP et avec un risque accru d'infection à pneumocoque¹¹.

De même, dans l'étude plus récente de Nichol *et al*¹², les cas diffèrent des témoins sur de nombreux points :

	Vaccinated Before 11/15/93 (n = 843)	Vaccinated After 11/15/93 (n = 437)	Not Vaccinated (n = 618)	P
Age, y				
Mean ± SD	73.6 ± 5.4	74.1 ± 5.2	74.9 ± 6.7	<.001
Median (25th-75th percentile)	72.6 (69.8-76.3)	72.7 (69.1-76.4)	73.7 (69.8-78.8)	
Male, %	50.5	49.9	45.6	.16
Comorbid conditions, %				
Heart disease	32.6	35.5	40.5	.008
Diabetes	16.7	14.6	19.1	.16
Stroke/dementia	5.3	3.7	6.1	.007
Chronic renal disease	4.3	2.7	3.9	.40
Rheumatologic disease	3.1	2.3	4.2	.21
Cancer	14.7	16.0	23.5	<.001
Liver disease	0	0.7	0.8	.04
History of pneumonia, %	17.3	14.2	20.4	.03
Influenza vaccination, %	80.3	78.5	56.0	<.001
Physician visits, No.				
Mean ± SD	18.2 ± 13.1	17.3 ± 11.8	18.0 ± 14.1	.52
Median (25th-75th percentile)	15.0 (9.0-24.0)	15.0 (10.0-22.0)	15.0 (8.0-26.0)	

*Baseline diagnoses and resource utilization values are for the 12-month period from October 1, 1992, through September 30, 1993.

Ainsi donc, les études cas-témoin ne permettent, lorsqu'elles mettent évidence un effet du vaccin chez les sujets âgés, que de générer deux types d'hypothèses, soit le vaccin est réellement efficace, soit les sujets non vaccinés sont aussi les sujets les plus à risque d'infection pneumococcique.

Etudes randomisées en double insu chez des sujets âgés

Il n'existe qu'une seule étude de ce type¹³.

Dans cette étude ont été inclus 691 sujets entre 50 et 85 ans ayant été hospitalisés pour une pneumonie communautaire et n'ayant pas de pathologie immunodéprimante (cancer, insuffisance rénale dialysée) sous-jacente.

Le tableau suivant montre leurs caractéristiques au moment de la randomisation. La seule différence porte sur le tabagisme, statistiquement plus fréquent dans le groupe placebo, ce qui introduit un biais en faveur du vaccin puisque le nombre de cas attendu d'infections pneumococquiques est plus élevé dans ce groupe placebo.

La durée moyenne de suivi a été de 2,3 ans dans le groupe vacciné et de 2,5 ans dans le groupe placebo.

	Vaccine (n=339)	Placebo (n=352)
Demography		
Male/female	161/178	169/183
Mean (SD) age in years	69.4 (9.2)	69.1 (9.0)
Age in years		
50-65	102	126
66-75	139	122
76-85	98	104
Health status		
Smoker	47 (14%)	71 (20%)
Alcoholic	4 (1%)	5 (1%)
Chronic pulmonary disease*	70 (21%)	80 (23%)
Heart failure	76 (22%)	63 (18%)
Other heart disease	41 (12%)	53 (15%)
Chronic liver disease	4 (1%)	3 (1%)
Diabetic	31 (9%)	33 (9%)
"Other" chronic diseases	58 (17%)	56 (16%)
Previously healthy	144 (42%)	150 (43%)
Previously healthy, non-smoker, non-alcoholic	120 (35%)	117 (33%)

*Asthma, chronic bronchitis, or chronic obstructive pulmonary disease in most cases.

Table 1: Demographic and health data of 691 patients at randomisation

La durée moyenne de suivi a été de 2,3 ans le groupe vacciné et de 2,5 ans dans le groupe placebo.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant

	Risque relatif placebo <i>versus</i> vaccin (modèle de Cox)	IC 95%	p
Pneumonie toutes causes	0,83	0,58-1,12	0,31
Pneumonie à pneumocoque*	0,78	0,40-1,51	0,45
Bactériémie à pneumocoque	non indiqué	non indiqué	0,23
Décès toutes causes	0,95	0,53-1,59	0,84

* symptomatologie compatible avec une infection respiratoire basse aiguë et nouvel infiltrat sur la radio pulmonaire

** pneumonie avec isolement du pneumocoque dans le sang ou le liquide pleural ou dans les crachats ($\geq 10^5$ colonies dans un crachat purulent) ou augmentation du titre des pneumolysines.

En conclusion, cette étude ne permet pas de mettre en évidence une protection par le VPP. Il peut être important de noter que 65% des sujets du groupe vacciné et 67% du groupe placebo avaient une pathologie sous-jacente (insuffisance cardiaque, affection respiratoire, diabète etc) ou des pratiques (alcoolisme, tabagisme) à risque d'infection pneumococcique et n'ont pas été protégés.

VPP et vaccin anti-grippal

Il a été réalisé trois études¹⁴⁻¹⁶ afin de tester l'hypothèse d'une synergie entre le VPP et le vaccin anti-grippal. La grippe étant habituellement considérée comme un facteur de risque de surinfection à pneumocoque^{11,17}, de telles études devraient comparer au moins un groupe de sujets vaccinés par les deux vaccins *versus* un groupe ne recevant que le vaccin anti-grippal.

La première étude¹⁴, réalisée en 1982 a été publiée en 1997. Les sujets de 60 ans et plus résidant à Varkaus, ville de l'Est de la Finlande, ont été randomisés entre un groupe VPP et anti-grippal et un groupe vaccin anti-grippal seul et invités par courrier à venir se faire vacciner. Sur les 4213 sujets éligibles, 2837 (67,4%) ont accepté de participer à l'étude ; 1364 étaient dans le groupe 2 vaccins et 1473 dans le groupe vaccin anti-grippal seul. La durée de suivi a été d'environ 3 ans. Aucune supériorité de l'association des vaccins par rapport au vaccin grippal seul n'a été mise en évidence sur les critères de jugement définis par les auteurs (pneumonie toutes étiologies, pneumonie à pneumocoque, décès toutes causes, décès secondaires à pneumonie).

Cette étude manque probablement de puissance du fait de sa méthode de recrutement, les sujets non volontaires pour participer ayant probablement plus de facteurs de risque d'infection à pneumocoque que les volontaires.

Une efficacité sur certains critères de jugement a été mise en évidence dans le sous-groupe des sujets à risque augmenté et à haut risque, dans le sous-groupe des sujets à risque augmenté âgés de 70 ans ou plus et dans ce même sous-groupe chez les sujets de

sexe féminin. Ce type d'analyse par sous-groupes est habituellement considéré comme n'étant pas de bonne pratique et notamment lorsque l'analyse globale est négative.

La deuxième étude¹⁵ est proche de la précédente. Il a été proposé aux habitants de 23 districts du Nord de la Finlande âgés de 65 ans de se faire vacciner soit contre la grippe et soit contre la grippe et le pneumocoque. La randomisation a été faite sur l'année de naissance, paire ou impaire. Un total de 26 925 sujets a été enrôlé en deux vagues automnales, dont 13 980 dans le groupe deux vaccins et 12945 dans le groupe vaccin grippal uniquement. Aucune supériorité de l'association des 2 vaccins par rapport au vaccin grippal seul n'a été mise en évidence sur les 3 critères de jugement définis par les auteurs (pneumonie toute cause, pneumonie à pneumocoque, bactériémie à pneumocoque). Cette étude manque probablement également de puissance, pour les mêmes raisons que précédemment.

La troisième étude¹⁶ est observationnelle. Les habitants de Stockholm âgés de 65 ans et plus ayant été invités par voie médiatique et par courrier à se faire vacciner contre la grippe et contre le pneumocoque à tarif réduit (ces vaccins n'étant pas remboursés en Suède). 100 242 personnes, soit 39% de la cible ont été vaccinés ; 23,17% par le vaccin anti-grippal seul, 0,84% par le VPP seul, 75,99% par les 2 vaccins. L'analyse réalisée par les auteurs a consisté à comparer l'ensemble des vaccinés, quel que soit le ou les vaccins reçus aux non-vaccinés. Une efficacité sur les critères principaux de jugement (nombre d'admission et mortalité en rapport avec une pathologie pouvant être prévenue par les vaccins) a été mise en évidence. Cette étude souffre d'un biais de recrutement car elle n'est pas randomisée et, comme pour les enquêtes cas-témoin, les non volontaires non-vaccinés diffèrent par d'autres caractéristiques que la vaccination des sujets volontaires vaccinés. Parmi ces caractéristiques, non recherchées par les auteurs, peuvent figurer des facteurs de risque d'infection à pneumocoque, comme le montre l'étude de Nichol *et al*¹². D'autre part l'analyse n'ayant pas différencié les sujets vaccinés uniquement contre la grippe de ceux doublement vaccinés, les résultats observés peuvent ne traduire que l'effet de la vaccination anti-grippale.

CONCLUSION

Près de 30 ans après la mise sur le marché du VPP, la polémique sur son intérêt chez le sujet âgé n'est toujours pas éteinte. Il n'est probablement pas nécessaire de faire une revue extensive de la littérature pour en conclure que cette efficacité, si elle existe, est probablement faible, de même que son intérêt en santé publique.

Son efficacité chez le sujet jeune immunocompétent n'est par contre pas discutable mais là encore, en dehors de certaines situations particulières, telles que populations particulièrement susceptibles au pneumocoque, l'intérêt en santé publique de vacciner des sujets à faible risque n'est pas évident.

L'intérêt chez les sujets à risque de moins de 65 ans ne semble pas entièrement démontré. D'une part, certaines méta-analyses regroupent les sujets âgés et les sujets à risque et ne démontrent pas d'effet dans ce groupe, d'autre part, il n'y a pas de preuve définitive de l'efficacité du vaccin dans certaines pathologies.

L'équipe de JC Butler, pourtant partisan convaincu de ce vaccin, écrit dans une récente revue de la littérature¹⁸, que l'efficacité du vaccin n'est pas démontrée dans certaines indications :

Table 2. Vaccine effectiveness among persons with chronic underlying medical conditions, based on indirect cohort analysis of Centers for Disease Control and Prevention surveillance data.

Underlying conditions	Effectiveness, % ^a	95% CI
Effectiveness confirmed		
Anatomic asplenia	77	14–95
COPD or asthma ^b	65	26–83
Congestive heart failure	69	17–88
Coronary vascular disease	73	23–90
Diabetes mellitus	84	50–95
Effectiveness not confirmed		
Alcoholism or cirrhosis	<0	–1093 to 61
Chronic renal failure	27	–152 to 78
Hodgkin's disease	11	–505 to 89
Immunoglobulin deficiency	59	–239 to 95
Leukemia	<0	–634 to 72
Multiple myeloma	<0	–550 to 78
Non-Hodgkin's lymphoma	64	–58 to 92
Sickle cell disease	11	–545 to 88

NOTE. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

^a Vaccine effectiveness in indirect cohort analyses is calculated by comparing the proportion of invasive disease cases caused by serotypes included in the vaccine among vaccinated and unvaccinated people. No data are available for patients with HIV infection or who take immunosuppressive therapy. Adapted from [72].

^b Asthma is no longer an Advisory Committee on Immunization Practices indication for pneumococcal polysaccharide vaccine.

Il deviendra peut-être nécessaire de réévaluer les recommandations du CTV et du CSHPF du VPP, vaccin paradoxal car efficace chez ceux en ayant le moins besoin.

REFERENCES

1. Austrian R, Douglas RM, Schiffman G, Coetzee AM, Koornhof HJ, Hayden-Smith S, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans.Assoc.Am.Physicians.* 1976; 89:184-94.:184-194.
2. Smit P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, Koornhof HJ, Hilleman MR. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238:2613-2616.
3. Riley ID, Tarr PI, Andrews M, Pfeiffer M, Howard R, Challands P, et al. Immunisation with a polyvalent pneumococcal vaccine. Reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community. *Lancet* 1977; 1:1338-1341.
4. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch.Intern.Med.* 1994; 154:2666-2677.
5. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can.Fam.Physician.* 1999; 45:2381-2393.
6. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC.Fam.Pract.* 2000; 1:1
7. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19:4780-4790.
8. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20:2166-2173.
9. Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann.Intern.Med.* 1984; 101:325-330.
10. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325:1453-60.
11. Butler JC, Schuchat A. Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15 Suppl 1:11-19.
12. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch.Intern.Med.* 1999; 159:2437-2442.
13. Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998; 351:399-403.
14. Koivula I, Sten M, Leinonen M, Makela PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am.J Med* 1997; 103:281-290.
15. Honkanen PO, Keistinen T, Miettinen L, Herva E, Sankilampi U, Laara E, et al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17:2493-2500.
16. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:1008-1011.
17. Kyaw MH, Clarke S, Jones IG, Campbell H. Incidence of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1988-99. *Epidemiol.Infect.* 2002; 128:139-147.
18. Whitney CG, Schaffner W, Butler JC. Rethinking recommendations for use of pneumococcal vaccines in adults. *Clin.Infect.Dis.* 2001; 33:662-675.