

13

Vers un vaccin conjugué contre *Streptococcus pneumoniae*

L'intérêt de disposer d'un vaccin efficace contre *Streptococcus pneumoniae* est loin d'être négligeable face à un taux de mortalité incompressible des infections à pneumocoques et compte tenu des difficultés actuelles de traitement des infections induites par des souches résistantes aux antibiotiques. L'immunogénicité réduite du vaccin actuel vis-à-vis de populations à risque, particulièrement les immunodéprimés et les enfants au-dessous de 2 ans, a motivé la recherche de vaccins plus efficaces.

Le vaccin polysaccharidique à 23 valences actuellement commercialisé est insuffisant pour assurer une prophylaxie vaccinale efficace en pathologie pédiatrique. En effet, ce vaccin n'est pas recommandé au-dessous de deux ans (*Recommendations of the immunization practices advisory committee*, 1989), or c'est malheureusement dans cette tranche d'âge que se recrute la plus grande partie des infections pneumococques en pédiatrie.

Le vaccin polysaccharidique est inefficace chez l'enfant au-dessous de 2 ans, car de nombreux polysaccharides de types, spécialement ceux qui sont communément retrouvés dans les infections pédiatriques (6, 14, 19, 23) sont peu immunogènes dans cette tranche d'âge et la réponse anticorps est située au-dessous des taux protecteurs (Douglas et coll., 1983).

La recherche d'un nouveau vaccin polysaccharidique conjugué est fondée sur la méthode de conjugaison par couplage covalent du polysaccharide (haptène peu immunogène) à une protéine porteuse (Schneerson et coll., 1986) pour transformer le polysaccharide thymo-indépendant en antigène thymo-dépendant et le rendre immunogène chez l'enfant au-dessous de 2 ans (Eskola et Käyhty, 1995).

L'expérience acquise avec le vaccin conjugué anti *Haemophilus influenzae* type b a montré que celui-ci provoquait chez le tout jeune enfant une synthèse d'anticorps protecteurs vis-à-vis des infections invasives. La réponse aux injections répétées de vaccin est rapide et progressive et l'effet de rappel obtenu

un an après la vaccination, par la simple injection de polysaccharide non couplé, témoigne de l'existence d'une mémoire immunologique secondaire à la première injection du vaccin conjugué. Ces données ont été déterminantes pour motiver la recherche d'un nouveau vaccin pneumococcique conjugué.

Choix des polysaccharides à conjuguer à la protéine porteuse

A la différence du vaccin anti *Haemophilus influenzae* ciblé sur la pathologie invasive pédiatrique de sérotype b, ce nouveau vaccin pneumococcique doit faire face à une pathologie dans laquelle intervient un grand nombre de sérotypes (90 actuellement identifiés). La solution idéale pourrait consister à coupler les 23 polysaccharides de types du vaccin actuel dont la formule a été définie pour répondre à la pathologie de l'adulte et de l'enfant. Pour des raisons évidentes de coût et pour des raisons techniques, le nombre de polysaccharides

Tableau 13-I : Formules vaccinales pédiatriques proposées et couverture vaccinale théorique (Sniadak et coll., 1995)

	Sérotypes	Couverture vaccinale (%)	
		Pays développés	Pays en développement
Formule A*	4 6B 9V 14 18C 19F 23F	80,7	52,2
Formule B**	1 5 6B 14 18C 19F 23F	74,5	60,9
Formule A+B	1 4 5 6B 9V 14 18C 19F 23F	85,0	69,5
Global 9	1 5 6B 7F 9V 14 18C 19F 23F	86,7	70,6


* : proposée dans les pays développés ; ** : proposée dans les pays en développement.

Tableau 13-II : Couverture théorique du vaccin heptavalent de formule A évaluée à partir des souches de pneumocoques isolées chez l'enfant ou l'adulte (Centre National de Référence des pneumocoques, 1994)

Source	Couverture vaccinale du vaccin heptavalent de formule A (%)		
	PSP	PRP	PSP+PRP
LCR enfants	69,0	91,7	77,3
Hémoculture enfants	76,2	100,0	84,8
OMA enfants	75,6	95,9	80,6

Différents paramètres conditionnent l'immunogénicité

Les protéines porteuses peuvent être identiques à celles utilisées pour le vaccin anti *Haemophilus influenzae* b conjugué (anatoxine diphtérique ou tétanique, protéine CRM197, protéines de membrane externe méningococciques)



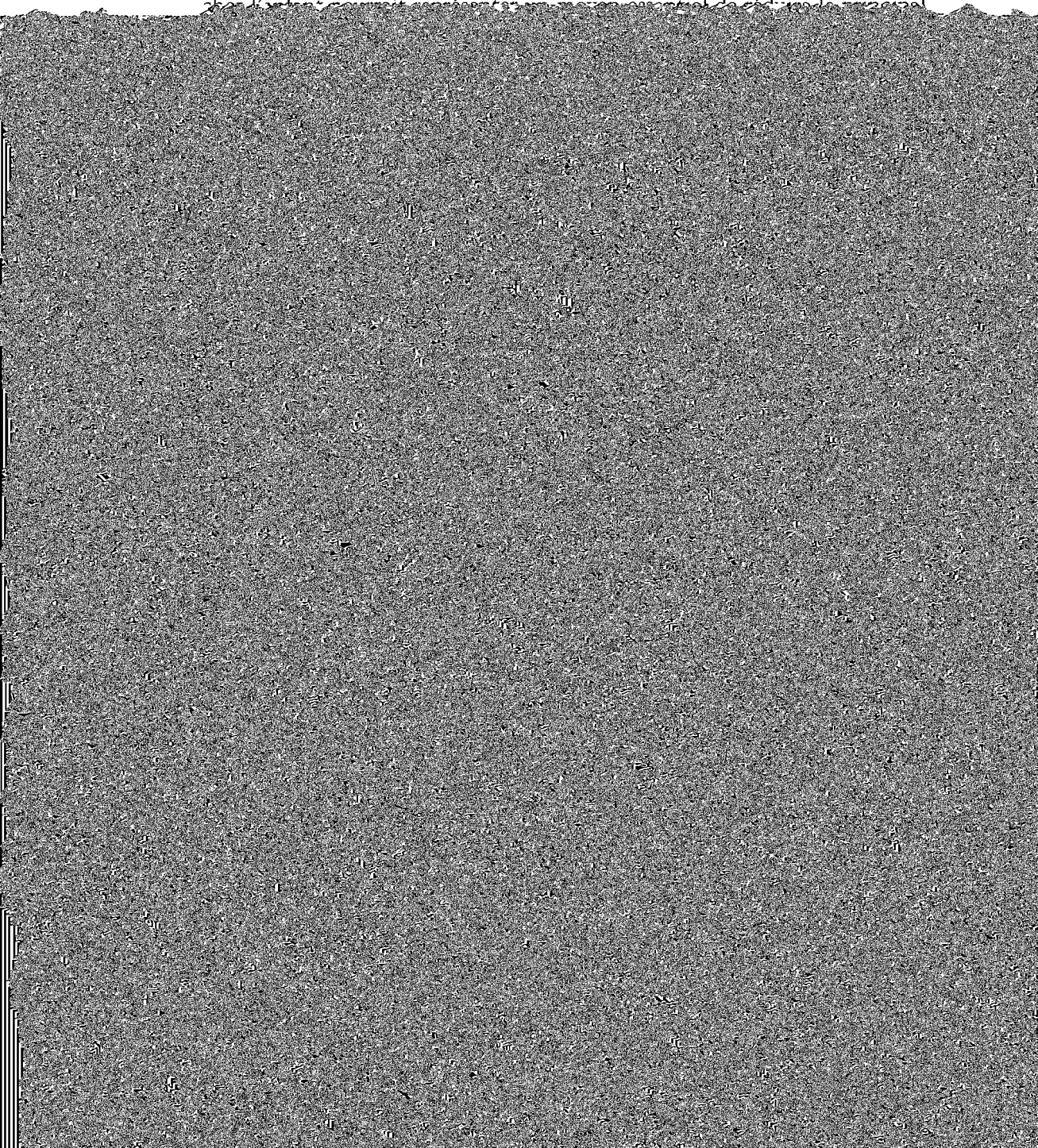
tion très significative du titre de leurs anticorps dirigés contre le sérotype 19F (Kennedy et coll., 1994a). La réponse initiale induite par le vaccin conjugué a été l'objet d'un effet rappel après injection du polysaccharide seul, en l'absence de protéine porteuse. Les auteurs ont observé le même effet chez des enfants initialement vaccinés à 2, 4, et 6 mois par un vaccin pneumococcique heptavalent conjugué, après injection entre 12 et 15 mois d'une dose unique du vaccin polysaccharide 23 valences (Kennedy et coll., 1994b).

Le vaccin polysaccharidique pneumococcique actuellement disponible ne réduit pas le portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae*. Par contre, la vaccination d'enfants sains âgés de 12 à 18 mois par 2 injections du vaccin heptavalent conjugué à trois mois d'intervalle a mis en évidence une réduction significative du portage des souches de pneumocoques des types contenus dans le vaccin et des souches résistantes à la pénicilline de ces mêmes types (Dagan et coll., 1995).

Ces premières données, relatives à la bonne tolérance et aux résultats favorables des mesures de l'immunogénicité de ces nouveaux vaccins chez l'enfant au-dessous de 2 ans, auxquelles s'ajoute l'espoir d'une action de ces vaccins sur le portage des souches au niveau du rhino-pharynx, doivent cependant être complétées par des essais de protection contre les infections systémiques et les otites moyennes aiguës de l'enfant.

Place du nouveau vaccin dans la stratégie globale de lutte contre les infections pneumococciques

une lacune du vaccin actuel, qui est inactif chez les enfants au-dessous de 2 ans, alors même que cette tranche d'âge rassemble plus de 80 % de la pathologie pneumococcique pédiatrique. L'espoir d'obtenir une action de ce vaccin sur la réduction du portage des souches de pneumocoques résistants à la pénicilline



Streptococcus pneumoniae conjugate vaccine (CV). 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy - Orlando, 4-7 october 1994b, Session 114. Abstract N° G90

MUNFORD RS, MURPHY TV. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : can immunization prevent its spread ? *J Invest Med* 1994, **42** : 613-621

Recommandations of the immunization practices advisory committee. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* 1989, **38** : 64-76

SCHNEERSON R, ROBBINS JB, PARKE JC, BELL C et coll. Quantitative and qualitative analyses of serum antibodies elicited in adults by *Haemophilus influenzae* type b and *pneumococcus* type 6A capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugates. *Infect Immun* 1986, **52** : 519-528

SHAPIRO ED, BERG AT, AUSTRIAN R et coll. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991, **325** : 453-460

SNIADACK DH, SCHWARTZ B, LIPMAN H, BOGAERTS J, BUTLER JC, DAGAN R, ECHANIZ-AVILES G, LLOYD-EVANS N et coll. Potentiel interventions for the prevention of childhood pneumonia : geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children-implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995, **14** : 503-510

STEINHOFF M. Developing and deploying pneumococcal and *Haemophilus* vaccines. *Lancet* 1993, **342** : 630-631

US department of health and human services. Public health service. Centers for Disease Control and Prevention. Defining the public health impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* : report of a working group. *MMWR* 1996, **45** : 1-20