

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 couplés pouvant être introduits dans un vaccin semble être de l'ordre de 8 à 10, un choix s'avère donc nécessaire : il devrait théoriquement prendre en compte l'âge des malades (adulte, enfant), le type de pathologie (invasive ou non, otite moyenne aiguë), le niveau socioculturel des populations (pays développés ou non), la situation géographique et les variations temporelles, qui sont autant de facteurs qui conditionnent la répartition des sérotypes. Enfin la relation étroite entre sérotypes et souches portant la résistance aux antibiotiques est un nouveau facteur à prendre en compte. Il ne faut toutefois pas perdre de vue que, pour le producteur, la situation idéale est de fabriquer un vaccin unique polyvalent.

Sniadack et coll. (1995) ont recensé dans 16 pays les sérotypes de pathologies invasives. Leur travail montre la répartition des sérotypes 14, 6 et 19 dans le monde entier, des sérotypes 1 et 5 plus couramment dans les pays en développement, du sérotype 18 dans les pays développés et la plus grande dispersion des sérotypes dans les pays en développement. Ils en ont conclu que les deux formules de vaccins heptavalents proposées actuellement pour les pays développés (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F : formule A) et pour les pays en développement (1, 5, 6B, 14, 18C, 19F, 23F : formule B) apportent une couverture respective qui n'est pas inférieure à celle qu'apporteraient de nouvelles formulations inspirées de leurs observations. Deux formules nonavalentes, A + B et surtout « Global 9 », utilisables dans les pays développés et en développement, permettraient d'obtenir une meilleure couverture, surtout dans les pays en développement (tableau 13.I).

La couverture théorique du vaccin heptavalent de formule A destiné aux pays développés a été évaluée en fonction des souches isolées en France (Centre National de Référence, 1994), chez l'enfant et l'adulte (tableau 13.II).

Chez l'enfant, la couverture théorique observée varie de 69 à 100 % selon le site de prélèvement (LCR, hémoculture, otites moyennes aiguës) et la sensi-

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
Adultes	48,6	95,0	60,1

PSP : pneumocoque sensible à la pénicilline ; PRP : pneumocoque résistant à la pénicilline ; OMA : otites moyennes aiguës.

bilité de ces souches vis-à-vis de la pénicilline. La couverture qu'apporterait un vaccin octovalent (formule A + polysaccharide de type 3), formule plus adaptée aux souches isolées d'otites moyenne aiguë, serait la même vis-à-vis des souches résistantes à la pénicilline mais donnerait une meilleure couverture vis-à-vis des souches sensibles à la pénicilline (83,2 %).

Chez l'adulte, le vaccin heptavalent, correspondant à l'épidémiologie de l'enfant, apporterait dans l'ensemble une moins bonne couverture que chez l'enfant (60,1 % pour l'ensemble des souches et 48,6 % pour les souches sensibles à la pénicilline), sauf dans le cas des souches résistantes à la pénicilline pour lesquelles, comme chez l'enfant, la couverture est estimée à 95 %. Cette similitude provient de ce que ces souches résistantes appartiennent sensiblement aux mêmes sérotypes.

La couverture théorique donnée par le vaccin heptavalent vis-à-vis de l'ensemble des souches isolées de pneumocoques sensibles et résistants à la pénicilline est très similaire au pourcentage cumulé des 7 sérotypes les plus fréquemment retrouvés dans le recrutement (77,3/77,3 pour les LCR, 84,8/85,4 pour les hémocultures et 60,1/61,9 pour les souches invasives de l'adulte). Ce constat traduit la bonne corrélation entre le choix des 7 valences du vaccin et les sérotypes de l'épidémiologie française.

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) (Käyhty et coll., 1995). D'autres protéines peuvent cependant être utilisées (pneumolysine, toxine détoxifiée de *Bordetella pertussis*...).

La nature du couplage et l'état de ces deux composants sont des facteurs déterminant l'efficacité vaccinale :

- le polysaccharide et la protéine peuvent être directement reliés ou séparés par une autre molécule ;
- le rapport polysaccharide/protéine peut varier ;
- le polysaccharide couplé peut être sous forme native ou oligosaccharidique (Daum et coll., 1995).

D'autres facteurs de nature très différente interviennent également :

- la présence d'adjuvant dans le vaccin ;
- le nombre d'injections ;
- le polysaccharidique concerné, puisque la réponse immune varie d'un sérotype à l'autre ;
- le statut immunologique et l'âge des populations ciblées ;
- le titre d'anticorps préexistant vis-à-vis de la protéine porteuse.

Les études de phase I et II ont donné des résultats prometteurs quant à la tolérance et à l'immunogénicité des vaccins heptavalents administrés à l'adulte et aux enfants de moins et de plus de 2 ans d'âge. Une simple dose est immunogène chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, et une seconde dose donnée 1 an plus tard induit un effet de rappel. Surtout, ce vaccin est immunogène entre 2 et 6 mois. Un vaccin tétravalent contenant les polysaccharides 6B, 14, 19F, 23F, conjugués à la protéine de membrane externe méningococcique (Käyhty et coll., 1995) a été injecté à deux groupes d'enfants, à 2, 4 et 6 mois dans le premier groupe et à 24 mois dans le second. Outre la bonne tolérance de ce vaccin, les résultats ont montré que les conjugués de type 14 et 19F induisaient une réponse significative en anticorps après la première injection, alors qu'une seconde dose était nécessaire pour les types 6B et 23F. Des enfants recevant une injection au 14^{ème} mois augmentaient très significativement leur concentration d'anticorps dirigés contre les 4 sérotypes, témoignant ainsi d'un effet rappel à la première série d'injections. La réponse des enfants vaccinés à 24 mois était identique à celles des enfants vaccinés entre 2 et 6 mois.

Les vaccins polysaccharidiques conjugués induisent une mémoire immunologique. Des enfants de 12 à 18 mois ayant été initialement vaccinés, à 2 mois d'intervalle, par 2 injections de polysaccharide de type 19F conjugué à l'anatoxine diphtérique, répondent lorsqu'ils reçoivent à l'âge de 2 ans une injection secondaire unique de vaccin commercial 23 valences, par une augmenta-

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

La prévention de l'infection pneumococcique par la vaccination est apparue possible dès la fin du siècle dernier, précédant de peu les premiers essais de la chimiothérapie de l'infection à pneumocoque par l'optochine. Mais l'essor des antibiotiques et leur action spectaculaire sur l'infection pneumococcique au début des années 50 a retardé jusqu'à nos jours la mise en place de la vaccination à une large échelle, malgré la preuve de son efficacité.

Étant donné le taux de mortalité incompressible malgré la remarquable efficacité des antibiotiques pendant plusieurs décennies et face à la diffusion mondiale des souches de pneumocoques résistants aux antibiotiques, une nouvelle réflexion visant à associer antibiothérapie et immunoprophylaxie doit être menée. Un usage rationnel des antibiotiques, étayé par des études épidémiologiques larges et approfondies, doit être associé à une large campagne de vaccination portant sur une proportion la plus large possible de la population des adultes et des enfants (Baltimore, 1992 ; Steinhoff, 1993 ; Munford et Murphy, 1994 ; US Department of Health and Human Services, 1996 ; Jernigan et coll., 1996).

La mise sur le marché le plus rapidement possible d'un vaccin pneumococcique conjugué représente une nécessité absolue. En effet, ce vaccin viendra combler

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 chez l'enfant pourrait représenter un moyen essentiel de réduire le principal réservoir de ces souches résistantes que représentent ces enfants, particulièrement ceux fréquentant les crèches (Munford et Murphy, 1994), et éviter la diffusion des souches dans la communauté.

Ces vaccins conjugués pourraient également être proposés chez l'adulte, en raison de leur meilleure immunogénicité, tout particulièrement pour vacciner certaines populations ayant un statut immunologique déficient, mais aussi en raison d'une parfaite couverture, par la formule du vaccin heptavalent pédiatrique, des sérotypes portant la résistance à la pénicilline isolés chez l'adulte.

BIBLIOGRAPHIE

- BALTIMORE RS. New challenges in the development of a conjugate pneumococcal vaccine. *JAMA* 1992, **268** : 3366-3367
- DAGAN R, MUALLEM R, YAGUPSKY P. Reduction of nasopharyngeal carriage (NP-C) of penicillin-resistant pneumococci (PenRPnc) by pneumococcal-OMPC Conjugate Vaccine (Pnc-7-OMPC) during second year of life. *35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, 17-20 september 1995, Abstract G2
- DAUM RS, STEINHOFF M, RENNELS M et coll. Immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* oligo- and polysaccharide- CRM197 conjugate vaccines in healthy US infants. *35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, 17-20 september 1995, Abstract G65
- DOUGLAS RM, PATON JC, DUNCAN SJ, HANSMAN DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983, **148** : 131-137
- ESKOLA J, KÄYHTY H. New vaccines for prevention of pneumococcal infections. *Ann Med* 1995, **27** : 53-56
- JERNIGAN DB, CETRON MS, BREIMAN RF. Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP). A strategy from the DRSP working group. *JAMA* 1996, **275** : 206-209
- KÄYHTY H, AHMAN H, RÖNNBERG PR, TILLIKAINEN R, ESKOLA J. Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. *J Infect Dis* 1995, **172** : 1273-1278
- KENNEDY D, DEROUSSE C, ANDERSON E. Immunologic response of 12-18 months old children to licensed pneumococcal polysaccharide vaccine (PS) primed with *Streptococcus pneumoniae* 19F conjugate vaccine (CV). *34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* - Orlando, 4-7 october 1994a, Session 114. Abstract N° G88
- KENNEDY D, DEROUSSE C, ANDERSON E. Immunologic response of 12-18 month old children to licensed pneumococcal polysaccharide vaccine (PS) in infants primed with heptavalent

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