

Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué sur l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoques en France – 1998-2010

Agnès Lepoutre¹, Emmanuelle Varon², Scarlett Georges¹, Laurent Gutmann², Daniel Lévy-Bruhl¹
et les microbiologistes du réseau EPIBAC³ et du réseau des Observatoires Régionaux du pneumocoque

¹ : Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire

² : Centre national de référence des pneumocoques, AP-HP Hôpital Européen Georges Pompidou

³ : Liste des participants disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm>

Contexte

Le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV-7) comportant 7 sérotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) a été introduit dans le calendrier vaccinal français en 2003 pour les enfants de moins de deux ans présentant des facteurs de risques d'infections invasives à pneumocoques (IIP). En 2006, les recommandations pour ce vaccin ont été élargies à l'ensemble des enfants âgés de moins de deux ans. L'utilisation du PCV-7 a modifié l'épidémiologie des IIP dans la population, conduisant à une inversion de la prépondérance des sérotypes vaccinaux en période pré vaccinale au profit des sérotypes non vaccinaux en période post vaccinale. Compte tenu de l'émergence de cas d'IIP dus à des sérotypes non couverts par le PCV-7, en particulier des sérotypes 7F et 19A, un nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique 13-valent (PCV-13), comportant 6 sérotypes supplémentaires (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), a remplacé le PCV-7 en juin 2010 afin d'augmenter la couverture sérotypique de la vaccination.

Méthode

L'analyse de l'impact de la vaccination par les vaccins conjugués anti-pneumococciques (PCV-7 et PCV-13) sur les infections invasives à pneumocoques, c'est-à-dire les méningites et infections bactériémiques à pneumocoques, s'appuie sur les données de surveillance de deux réseaux de laboratoires hospitaliers, le réseau EPIBAC coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire et le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) coordonné par le Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP). Le réseau EPIBAC permet une estimation des taux d'incidence des méningites et bactériémies à pneumocoques, en France métropolitaine et leur suivi dans le temps depuis 1991. Le réseau des ORP et le CNRP assurent le suivi de la sensibilité aux antibiotiques et des sérotypes des souches de pneumocoques impliquées dans les IIP. Le réseau des ORP collecte et étudie chaque année depuis 2001 l'ensemble des souches isolées dans le liquide céphalo-rachidien (méningites) ou dans le sang (bactériémies) chez les enfants (0 à 15 ans) et une année sur deux un échantillon d'une souche sur six parmi les souches isolées de bactériémies chez les adultes (> 15 ans).

Les incidences des IIP, des méningites et des bactériémies à pneumocoques par âge dans la population de France métropolitaine sont estimées par les données du réseau EPIBAC prenant en compte la part de la population française de métropole par âge couverte par les laboratoires hospitaliers participant à EPIBAC.

Une description de la méthode d'estimation de l'incidence est disponible sur <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm>. En 2010, les laboratoires participant à EPIBAC couvraient 75% de la population française de métropole.

Les incidences annuelles par tranches d'âge et par groupes de sérotypes (les sérotypes vaccinaux ou STV et les sérotypes non vaccinaux ou STNV) sont estimées en appliquant les proportions de souches de sérotype vaccinal ou non vaccinal issues des données du réseau ORP/CNRP pour chaque tranche d'âge aux incidences de ces tranches d'âge issues des données du réseau EPIBAC.

Les données d'EPIBAC par âge et par pathologie (méningites et bactériémies) ont été analysées selon deux périodes, pré vaccinale (1998-2002) et post vaccinale (2008-2009) correspondant aux dernières années d'utilisation exclusive du PCV-7. En l'absence de données concernant les sérotypes pour les années 1998 à 2000, les comparaisons incluant des données de sérotypage ont porté sur les années 2001-2002 pour la période pré vaccinale et les années 2008-2009 pour la période post-vaccinale. Les sérotypes ont été regroupés en sérotypes vaccinaux (STV) comprenant les 7 sérotypes couverts par le PCV-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) et les sérotypes non vaccinaux (STNV), incluant tous les autres sérotypes. De plus, les STNV ont été distingués en 2 groupes, les 6 sérotypes additionnels inclus dans le vaccin PCV-13 (STNV-6V) et les autres sérotypes non vaccinaux (STNV-autres).

Par ailleurs, une première estimation de l'impact de la substitution du PCV-7 par le PCV-13, effective à partir de juin 2010, a été faite en comparant l'évolution de l'incidence des IIP tous sérotypes confondus et par groupe de sérotypes entre 2008-2009 et 2010.

Couverture vaccinale

La vaccination par le PCV-7 a connu une introduction progressive en France. La proportion d'enfants ayant reçu au moins une dose de PCV-7 à l'âge de 6 mois était de 59,5 % pour ceux nés en 2004, 86,5% chez ceux nés en 2006, 94,2% chez ceux nés en 2008 et 94,8% chez ceux nés en 2010. La couverture vaccinale de la primovaccination complète à 12 mois n'était que de 44% pour les enfants nés en 2004, elle a ensuite augmenté pour atteindre 81% chez les enfants nés en 2007¹.

¹ Analyse réalisée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires EGB (Laure Fonteneau données de couverture vaccinale CNAMTS/InVS non publiées)

1. Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, par tranche d'âge, 1998-2009

Entre 1998 et 2009, un total de 5058 cas de méningite a été déclaré par les participants du réseau EPIBAC, parmi lesquels 1019 cas chez des enfants âgés de moins de 2 ans, soit 20%. Pour les bactériémies, 49197 cas ont été recensés au total au cours de la même période, dont 2776 cas identifiés chez des enfants de moins de 2 ans, soit 6%. En 2008-2009, l'incidence des IIP en France était la plus élevée chez les enfants de moins de 2 ans ainsi que chez les adultes de plus de 64 ans, respectivement, 24.6 cas pour 100.000 et 31.1 cas pour 100.000 (cf. graphique 1).

L'observation des données d'incidence globale, toutes tranches d'âges confondues, montre une augmentation de 23 % de l'incidence des IIP de 9,1 à 11,2 cas pour 100.000 entre la période 1998-2002 et 2008-2009 ($p < 10^{-3}$). Cette augmentation est observée dans toutes les tranches d'âges, à l'exception de la tranche d'âge ciblée par la vaccination. En effet, chez les enfants âgés de 0 à 23 mois, une baisse de 25% ($p < 10^{-3}$) de l'incidence des IIP a été enregistrée de 32,7 à 24,6 entre 1998-2002 et 2008-2009 soit une diminution moyenne de 8,1 cas pour 100.000 ou encore 98 cas évités par an entre ces deux périodes. Dans les autres tranches d'âges, les augmentations d'incidence des IIP sont significatives. Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, l'incidence des IIP croît entre 1998-2002 et 2008-2009 de 27,5 à 31,1 cas pour 100,000 soit une augmentation de 13 % ($p < 10^{-3}$). Par ailleurs, les tranches d'âges intermédiaires sont affectées par des hausses relatives, +41% ($p < 10^{-3}$) chez les 2-15 ans et +40% ($p < 10^{-3}$) chez les 16-64 ans, qui doivent être appréciées au regard de l'incidence peu élevée dans ces deux groupes d'âge comparativement à celle qui caractérise les groupes des 0-23 mois et des plus de 64 ans (cf. graphique 2). Cependant, l'impact de ces augmentations représente 1618 cas supplémentaires d'IIP par an entre les périodes 2008-2009 et 1998-2002.

Tous âges confondus, l'incidence des méningites à pneumocoques a augmenté de 13%, de 0,9 à 1,0 cas pour 100,000 entre la période 1998-2002 et la période 2008-2009 ($p < 10^{-3}$), cette augmentation globale résulte d'une augmentation chez les enfants de plus de 2 ans et les adultes tandis qu'une baisse de 36% de l'incidence des méningites à pneumocoques est observée chez les enfants de moins de 2 ans (de 8,8 à 5,6 cas pour 100,000, $p < 10^{-3}$).

L'évolution de l'incidence des bactériémies est similaire à celle observée pour l'ensemble des infections invasives. Tous âges confondus l'incidence des bactériémies a augmenté de 24% de 8,2 à 10,2 cas pour 100,000 entre la période 1998-2002 et 2008-2009 ($p < 10^{-3}$). Une augmentation est observée dans toutes les tranches d'âge non ciblées par la vaccination, les enfants de 2 à 15 ans, les 16-64 ans et les plus de 64 ans (+44%, +41% et +13% respectivement) tandis qu'une baisse de 21% est observée chez les enfants de moins de 2 ans ($p < 10^{-3}$).

2. Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques par tranche d'âges et par groupe de sérotypes (vaccinaux et non vaccinaux), 2001-2009

Dans toutes les tranches d'âge, l'incidence des IIP à sérotype vaccinal est significativement plus faible en 2008-2009 que dans la période 2001-2002. A partir de 2003, l'incidence des IIP à sérotype vaccinal diminue fortement chez les enfants âgés de moins de 2 ans : 20,8 cas pour 100.000 en 2001-2002 à 2.1 cas pour 100.000 en 2008-2009, soit une diminution de 90% ($p < 10^{-3}$). Les baisses relatives de l'incidence pour les méningites et les bactériémies à pneumocoque de sérotype vaccinal dans cette tranche d'âge sont respectivement de - 94% et de - 90%. Des diminutions importantes sont aussi rapportées dans les autres groupes d'âges avec pour les infections invasives chez les 2-15 ans, les 16-64 ans et plus de 64 ans, des baisses relatives respectives de - 84%, - 57% et -60%. Parallèlement à cette diminution de l'incidence des IIP de sérotype vaccinal, l'incidence des IIP de sérotype non vaccinal a significativement augmenté entre 2001-2002 et 2008-2009 dans tous les groupes d'âges. Dans le groupe cible de la vaccination, l'incidence des méningites à STNV s'est accrue de 119% ($p < 10^{-3}$) entre 2001-2002 et 2008-2009 (2,4 cas pour 100,000 en 2001-2002 et 5,3 cas pour 100,000 en 2008-2009) et pour les bactériémies de 145% ($p < 10^{-3}$) entre les mêmes périodes (7,0 cas pour 100,000 en 2001-2002 et 17,2 cas pour 100,000 en 2008-2009). Dans les groupes d'âge non ciblés par la vaccination, l'incidence des IIP à sérotype non vaccinal a augmenté respectivement de 190% ($p < 10^{-3}$), 104% ($p < 10^{-3}$) et 101% ($p < 10^{-3}$) chez les 2-15 ans, les 16-64 ans et les plus de 64 ans, (cf. graphiques 3 à 7).

En 2009, dernière année avant l'introduction du PCV-13, les sérotypes non vaccinaux représentaient 88% des IIP, tous âges confondus et 94% des IIP chez les enfants de moins de 2 ans. Les 6 sérotypes additionnels du PCV-13 représentaient 58% des cas d'IIP dus à des sérotypes non-vaccinaux, tous âges confondus et 72% des cas d'IIP dus à des sérotypes non-vaccinaux chez les enfants de moins de 2 ans.

3. Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques entre 2008-2009 et 2010

L'évolution au cours de la dernière année montre une tendance à la diminution en 2010 par rapport à la période 2008-2009. Tous âges confondus, l'incidence des IIP a diminué entre 2008-2009 et 2010 de 4% (de 11,2 à 10,7 cas pour 100,000, $p < 10^{-3}$). En revanche, il n'y a pas d'évolution significative lorsque les incidences sont comparées entre 2010 et 2008-2009 dans chacune des tranches d'âge, l'évolution était de - 9% ($p=0,23$) chez les enfants de moins de 2 ans, de -11% ($p=0,07$), -4% ($p=0,16$) et -4% ($p=0,13$) respectivement chez les 2-15 ans, les 16-64 ans et les plus de 64 ans.

Cette évolution est différente selon les sérotypes : la baisse observée entre 2008-2009 et 2010 est associée à une baisse des IIP dues aux 6 sérotypes additionnels couverts par le PCV-13 ainsi qu'à une poursuite de la baisse des IIP dues aux sérotypes vaccinaux du PCV-7. L'incidence des IIP dues aux 6 sérotypes additionnels diminue globalement de 12% (de 5,6 à 5,0 cas pour 100 000, $p < 10^{-3}$) entre 2009 et

2010. Cette baisse est observée dans chaque groupe d'âge, -12% chez les enfants de moins de 2 ans (différence non significative), -22% ($p = 0,003$) chez les 2-15 ans, -9% ($p=0,001$) chez les 16-64 ans et -13% ($p<10^{-3}$) chez les plus de 64 ans. L'incidence des IIP dues aux 7 sérotypes du PCV-7 a également diminué de 35%, tous âges confondus ($p<10^{-3}$). En revanche, les sérotypes non vaccinaux, non couverts par le PCV-13 ont augmenté de 22% (de 3,8 à 4,6 cas pour 100 000, $p<10^{-3}$) entre 2010 et 2008-2009.

Discussion

Les données d'incidence issues du réseau Epibac présentées dans cette analyse ne tiennent pas compte de la sous notification des cas au sein des établissements participant au réseau Epibac. Ce taux de sous-notification est de l'ordre de 20% selon plusieurs études capture-recapture et les résultats des études récentes indiquent que le taux de sous-notification n'a pas varié pas de façon importante entre 1998 et 2005. Cependant, on ne dispose pas d'un suivi suffisamment précis de cette sous-notification pour prendre en compte une faible variation éventuelle d'exhaustivité sur toute la période étudiée.

a. Impact de la vaccination par le PCV-7

L'incidence globale des IIP toutes tranches d'âges confondues a significativement augmenté entre 1998 et 2009 : la hausse de l'incidence de ces infections a été de 23% entre 1998-2002 et 2008-2009. Cette augmentation globale masque toutefois l'hétérogénéité des tendances dans les différents groupes d'âge. Entre 1998 et 2009, l'incidence des IIP a augmenté dans la population des enfants et des adultes âgés de plus de deux ans alors qu'elle diminuait chez les enfants âgés de moins de deux ans, cibles de la vaccination. La baisse significative des IIP dans cette population cible est très probablement liée à la vaccination puisque dès l'introduction du vaccin en 2003, l'incidence des IIP à sérotype vaccinal diminuait de façon très importante. En 2009 les IIP dues à un sérotype vaccinal ne représentaient plus que 6% des IIP chez les enfants de moins de 2 ans. L'amélioration de la couverture vaccinale des nourrissons au fil des années a conduit, dans cette population, à une réduction du portage des sérotypes vaccinaux et donc du risque de transmission, réduction dont a indirectement bénéficié le reste de la population. L'incidence des IIP à sérotype vaccinal dans les groupes plus âgés a significativement diminué entre les périodes pré et post vaccinales. Cependant, en dépit de la baisse continue de l'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux observée dans toutes les tranches d'âges, le bénéfice de la vaccination par ses effets direct et indirect sur ces sérotypes a été réduit voire neutralisé selon le groupe d'âge par l'apparition d'un phénomène de remplacement sérotypique. L'émergence des sérotypes non vaccinaux est observée dans toutes les tranches d'âges. Chez les enfants de moins de 2 ans, l'augmentation de l'incidence des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux a été moins importante que la diminution de l'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux conduisant à un bilan globalement positif mais d'ampleur très modérée. Dans les autres tranches d'âge, l'effet indirect de la vaccination n'a pas suffi à compenser l'effet de remplacement sérotypique par les sérotypes non vaccinaux.

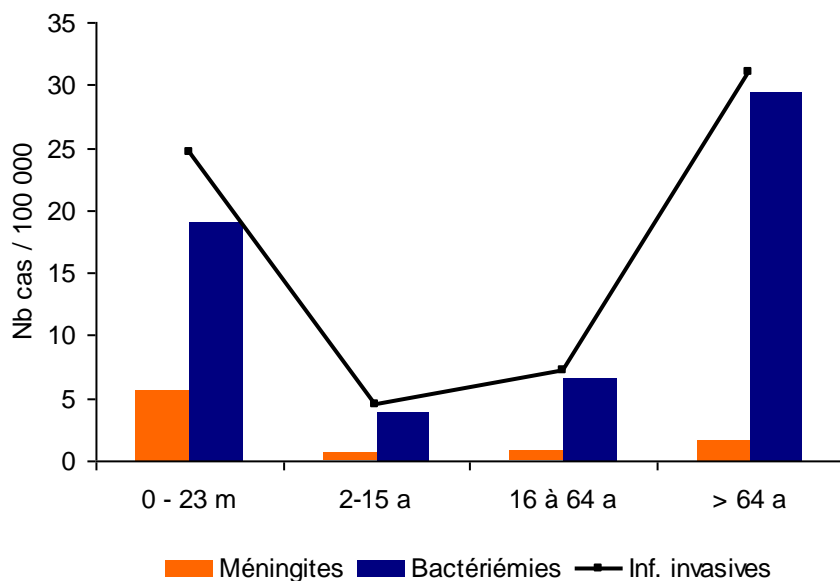
L'importance du phénomène de remplacement, et la prépondérance des 6 sérotypes additionnels parmi les sérotypes non-vaccinaux responsables d'IIP chez le jeune enfant en 2009, ont conduit à recommander l'utilisation du PCV-13 en substitution du PCV-7 dans le calendrier vaccinal 2010 (avis du HCSP du 11 décembre 2009) permettant une vaccination par le PCV-13 dès sa disponibilité en juin 2010.

b. Evolution après introduction du PCV-13

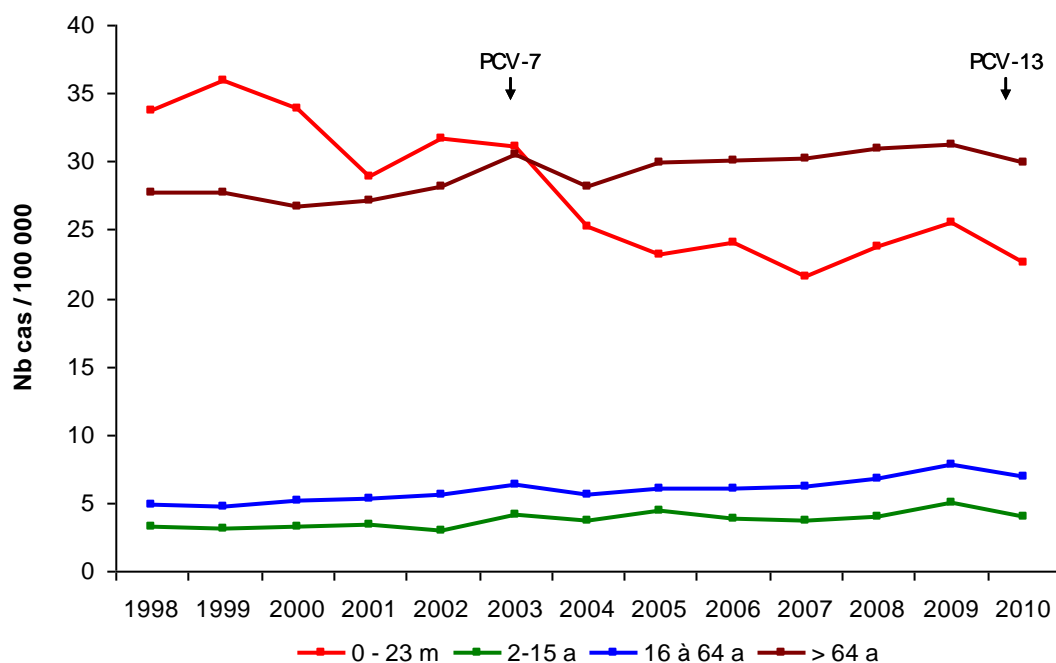
Par ailleurs, l'incidence des IIP diminue globalement entre 2008-2009 et 2010, cette diminution étant liée à une baisse conjuguée des cas d'IIP dus aux 7 sérotypes communs au PCV-7 et au PCV-13 et des cas dus aux 6 sérotypes additionnels couverts par le PCV-13 utilisé pour la vaccination des enfants de moins de 2 ans en remplacement du PCV-7 depuis le mois de juin 2010. Cette diminution des 6 sérotypes additionnels couverts par le PCV-13 intervient alors que ces sérotypes avaient connu une augmentation continue dans toutes les tranches d'âge depuis 2002.

Le suivi de l'évolution en 2011 des IIP dus aux 6 sérotypes additionnels du PCV-13 permettra de confirmer ou non les premiers résultats observés en 2010, après 6 mois d'utilisation du PCV-13. Si la diminution des sérotypes vaccinaux et du nombre global de cas d'IIP était confirmée, elle renforcera a posteriori le bien-fondé de la substitution précoce du PCV-13 au PCV-7 dans le calendrier vaccinal français. Le suivi des cas dus aux sérotypes non couverts par le PCV-13 sera aussi un élément important pour évaluer l'ampleur de l'effet de remplacement du à l'augmentation des cas de sérotypes non couverts par le PCV-13 chez les enfants et les adultes, l'ampleur et la rapidité de cette augmentation conditionnant in fine le bénéfice de la vaccination par le PCV-13.

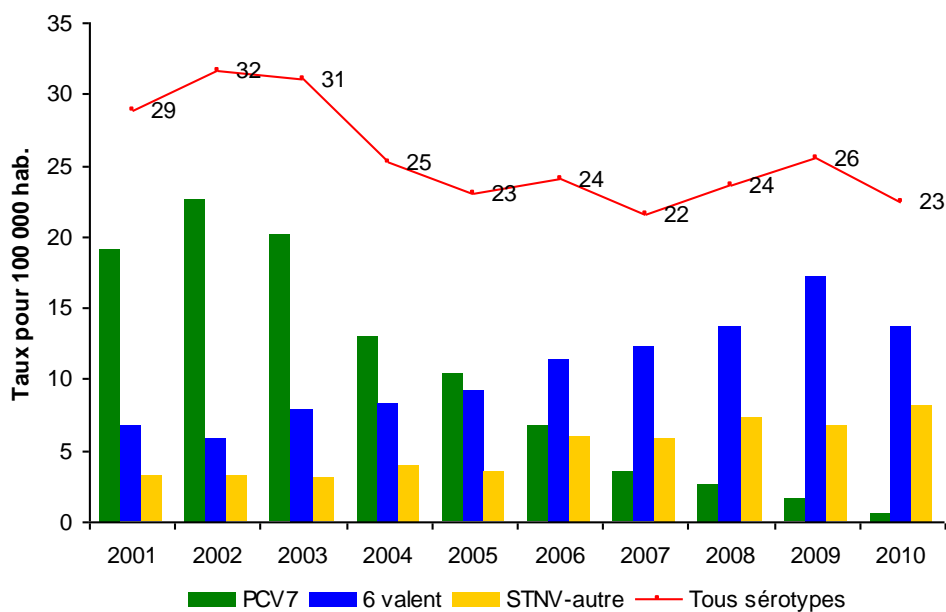
Graphique 1. Incidence des infections invasives, méningites et bactériémies, à pneumocoques en 2008-2009, par tranche d'âge, en France (données EPIBAC).



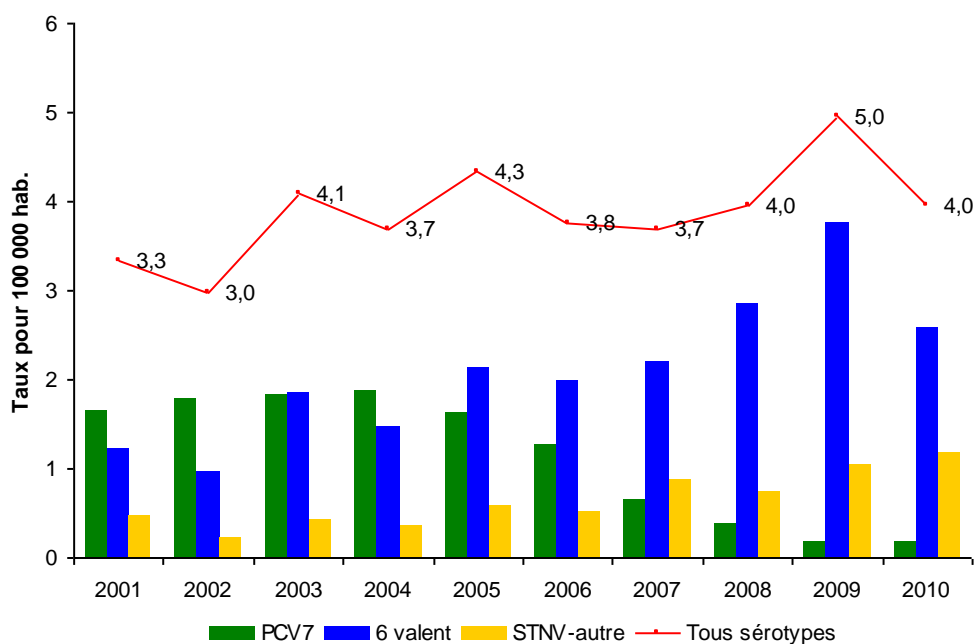
Graphique 2. Incidence des infections invasives à pneumocoques par tranche d'âge, 1998-2010, France (données EPIBAC).



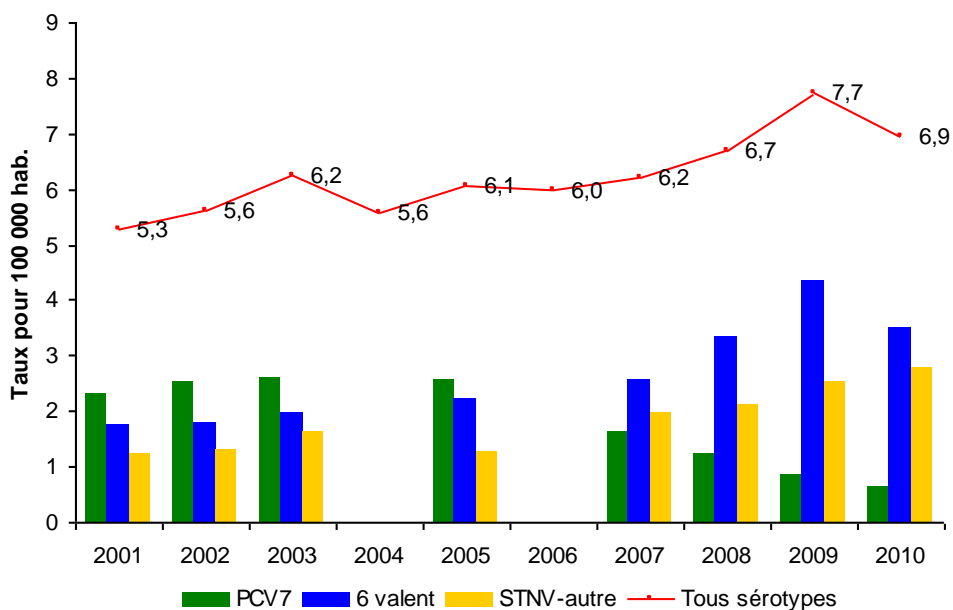
Graphique 3. Incidence des infections invasives à pneumocoques, global et par groupe de sérotypes, chez les enfants âgés de 0 à 23 mois, 2001 à 2010



Graphique 4. Incidence des infections invasives à pneumocoques, global et par groupe de sérotypes, chez les enfants âgés de 2 à 15 ans, 2001 à 2010



Graphique 5. Incidence des infections invasives à pneumocoques, global et par groupe de sérotypes, chez les adultes âgés de 16 à 64 ans, 2001 à 2010



Graphique 6. Incidence des infections invasives à pneumocoques, global et par groupe de sérotypes, chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 2001 à 2010

