

23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health-policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine-combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and, since April 2006, they have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on vaccines and immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, the scientific media and the public.

This position paper concerns the use of the 23-valent non-conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in adults and children aged ≥ 2 years and replaces the 2003 position paper¹ concerning the use of this vaccine. The revised WHO recommendations are presented at the end of this article, where the level of scientific evidence for key conclusions and policy statements is also presented. Due to limitations of space, a relatively small number of references could be included in the text. Additional information on PPV23, including more extensive reference lists as well as the grading of scientific evidence, is

Vaccin antipneumococcique polysidique 23-valent

Note de synthèse de l'OMS

Conformément à son mandat qui prévoit qu'elle conseille les Etats Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie régulièrement des notes de synthèse actualisées relatives à des vaccins et des associations vaccinales contre des maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes concernent principalement l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS sur leur utilisation dans le cadre mondial. Elles ont été examinées par un certain nombre de spécialistes à l'OMS et à l'extérieur et, depuis avril 2006, sont révisées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination. Elles sont principalement élaborées à l'intention des responsables nationaux de la santé publique et des directeurs de programmes de vaccination. Néanmoins, elles peuvent aussi intéresser les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le public.

La présente note de synthèse concerne l'utilisation du vaccin antipneumococcique non-conjugé 23-valent chez l'adulte et l'enfant de 2 ans et plus et remplace la note de synthèse de 2003¹ sur l'utilisation du vaccin antipneumococcique. Les recommandations OMS révisées sont présentées à la fin de cet article, où figurent également des preuves scientifiques étayant les principales conclusions et déclarations de principes. Le manque de place a limité le nombre de références qui ont pu être incluses dans le texte. D'autres informations sur le vaccin 23-valent, y compris une liste plus complète de références et un classement par qualité des preuves scientifiques, sont dispo-

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 334,—

10.2008
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 14, 2003, pp. 110–119.

¹ Voir N° 14, 2003, pp. 100–119.

provided on the web at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

The WHO position concerning the use of 7-valent polysaccharide-protein conjugate vaccine (PCV7) in infants and young children has been previously published.²

Background

Epidemiology of pneumococcal disease

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) is a major cause of illness and death in children and adults worldwide. Despite its importance, information on the burden of different forms of pneumococcal disease is limited, especially information about the disease among older children and adults in low-income and middle-income countries, and existing estimates of the disease burden vary widely. These variations probably reflect the dynamic epidemiology of pneumococcal infections, differences in study design, seasonal variation and the inherent problem of obtaining an etiological diagnosis in most cases of pneumonia. According to a 2002 WHO estimate, about 1.6 million cases of fatal pneumococcal disease occur worldwide annually, mostly in infants and the elderly.³ In addition, immunocompromised individuals of all ages are at increased risk.

From the colonized nasopharyngeal mucosa, pneumococci may spread by contiguous, non-invasive extension to other sites in the respiratory tract. Invasive pneumococcal disease (IPD) is defined as any condition in which *S. pneumoniae* is present in blood, cerebrospinal fluid or another normally sterile body site. IPD is less common than pneumococcal pneumonia, but its microbiological diagnosis is unambiguous and hence the incidence of IPD is frequently used as an indicator of the overall burden of pneumococcal disease. IPD isolates may be used also to study the distribution of serotypes causing the most severe forms of pneumococcal disease.

In industrialized countries, the reported annual incidence of IPD ranges from 8 to 34 cases/100 000 population, with the highest rates occurring in infants and children aged <2 years and in the elderly. In persons aged ≥65 years, the annual incidence ranges from 24 to 85 cases/100 000 population. In Europe and the United States, *S. pneumoniae* is estimated to cause approximately 30–50% of community-acquired pneumonias (CAPs) requiring hospitalization in adults.

The incidence of IPD in the general adult population in developing countries is largely unknown. Community-based studies of the Alaskan Native population and the White Mountain Apaches in Arizona, United States of America, as well as of indigenous people in Australia, have demonstrated annual incidences of IPD in the range of 53–178 cases/100 000 population among those aged 20–59 years and 121–172 cases/100 000 in adults aged >60 years. Studies from hospitals in eastern and southern Africa during 1957–1990 showed that 10–13%

nibles sur Internet à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

La position de l'OMS sur l'utilisation du vaccin polysaccharidique conjugué 7-valent chez le nourrisson et le jeune enfant a été publiée antérieurement.²

Considérations générales

Epidémiologie des pneumocoques

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) est une cause importante de morbidité et de mortalité chez l'enfant et l'adulte dans le monde entier. Malgré cela, les informations disponibles sur la charge de morbidité associée aux différentes formes de pneumocoques sont limitées, notamment pour les jeunes et les adultes des pays à revenu faible ou moyen, et les estimations existantes sont très variables. Cette variabilité reflète probablement certaines évolutions de l'épidémiologie des infections à pneumocoques, des différences dans la conception des études, des variations saisonnières et les difficultés pour établir un diagnostic étiologique rencontrées dans la plupart des cas de pneumonie. Selon une estimation de l'OMS de 2002, environ 1,6 million de cas de pneumocoques mortelle se produiraient chaque année dans le monde, principalement chez les nourrissons et les personnes âgées.³ En outre, les individus immunodéprimés de tous âges courent un risque accru de contracter une telle maladie.

A partir de la muqueuse nasopharyngée qu'ils colonisent, les pneumocoques peuvent se propager par transmission contiguë, non-invasive, à d'autres sites des voies respiratoires. Une pneumococcie invasive (PI) est définie comme une pathologie conduisant à la présence de *S. pneumoniae* dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ou un autre site corporel normalement stérile. La PI est moins courante que la pneumonie pneumococcique, mais son diagnostic microbiologique est sans ambiguïté. On utilise donc souvent l'incidence des PI comme indicateur de la charge globale de pneumocoques. Il est aussi possible de se servir d'isolements de PI pour étudier les distributions sérotypiques à l'origine des formes les plus sévères de pneumococcie.

Dans les pays industrialisés, l'incidence annuelle rapportée pour les PI se situe entre 8 et 34 cas pour 100 000 habitants, les valeurs les plus élevées étant observées chez les nourrissons et les enfants de <2 ans, ainsi que chez les personnes âgées. Parmi les personnes de ≥65 ans, l'incidence annuelle varie entre 24 et 85 cas pour 100 000 habitants. En Europe et aux États-Unis, on estime que *S. pneumoniae* est à l'origine d'environ 30 à 50% des pneumonies acquises en collectivité (PAC) de l'adulte nécessitant une hospitalisation.

L'incidence des PI parmi la population adulte générale des pays en développement reste dans une large mesure inconnue. Des études en collectivité portant sur la population indigène d'Alaska et sur les Apaches des Montagnes blanches en Arizona (États-Unis), ainsi que sur les peuples indigènes d'Australie, ont mis en évidence des taux d'incidence annuels des PI compris entre 53 et 178 cas pour 100 000 habitants pour la tranche d'âges 20–59 ans et entre 121 et 172 cas pour 100 000 habitants pour les >60 ans. Des études menées dans des hôpitaux d'Afrique de l'Est et de l'Ouest sur la période 1957–1990 ont montré que 10 à 13%

² See No. 12, 2007, pp. 93–104.

³ *Estimates of disease burden and cost-effectiveness*. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html; accessed October 2008).

² Voir N° 12, 2007, pp. 93–104.

³ *Estimates of disease burden and cost effectiveness*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html, consulté en octobre 2008).

of adult hospital admissions were attributed to pneumonia. Among South African gold miners, the annual incidence of "putative" pneumococcal pneumonia was 90 cases/1000 miners. Collectively, studies suggest that pneumococcal disease is an important cause of morbidity and hospitalization among adults and children in developing countries and in industrialized countries.

The incidence of IPD is higher in those with functional or anatomic asplenia (for example, those who have undergone splenectomy or have sickle-cell disease) and in immunocompromised persons. The latter group includes those with inherited immune deficiency as well as those with acquired immune deficiency due to conditions such as cancer, immunosuppressive chemotherapy or HIV infection. The risk of pneumococcal bacteraemia in HIV-infected adults increases as the CD4 count declines. In the absence of adequate antiretroviral therapy or trimethoprim-sulfamethoxazole chemoprophylaxis, pneumococcal bacteraemia can occur early in the course of or be the first manifestation of HIV infection, and rates of IPD can be 50-fold to 100-fold higher in HIV-infected individuals than in age-matched individuals not infected with HIV.

The relation between seasonal influenza and CAP is unclear,^{4,5} but CAP has been reported to be a frequent complication of pandemic influenza.⁶ During the 1918-1919 pandemic, secondary bacterial pneumonia occurred in an estimated 7-20% of influenza patients, with a case-fatality ratio (CFR) of 20-36%. Attack rates of secondary pneumonia during the less severe influenza pandemics of the twentieth century are thought to have been lower (~5%). The etiologic agents responsible for secondary pneumonias among influenza patients have not been well elucidated owing to a frequent lack of appropriate specimens for testing and the imperfect sensitivity and specificity of the methods used to ascertain the causes of pneumonia. However, *S. pneumoniae* is likely to play an important role.

In recent years, many developed countries have introduced PCV7 into their routine infant immunization programmes, potentially modifying the epidemiology of invasive pneumococcal infections in the entire population through direct effects in those who have been vaccinated and the indirect vaccine effects ("herd") in those who have not, including adults of all ages.⁷

The pathogen

S. pneumoniae is a Gram-positive encapsulated diplococcus. The polysaccharide capsule is an essential viru-

des admissions hospitalières d'adultes étaient imputables à une pneumonie. Parmi les mineurs d'Afrique du Sud, l'incidence annuelle des pneumonies pneumococciques «putatives» était de 90 cas pour 1000 mineurs. Collectivement, ces études laissent à penser que les pneumococcies sont une cause importante de morbidité et d'hospitalisation pour les adultes et les enfants dans les pays en développement, comme dans les pays industrialisés.

L'incidence des PI est plus élevée chez les personnes présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique (par exemple, chez celles ayant subi une splenectomie ou atteintes d'une drépanocytose) et chez les individus immunodéprimés. Cette dernière catégorie couvre les déficits immunitaires congénitaux et les déficits immunitaires acquis, dus par exemple au cancer, à une chimiothérapie immunosuppressive ou à une infection à VIH. Le risque de bactériémie pneumococcique chez les adultes infectés par le VIH augmente à mesure que la numération des CD4 décroît. En l'absence de traitement antirétroviral adapté ou de chimioprophylaxie par le triméthoprime/sulfaméthoxazole, une bactériémie pneumococcique peut survenir à un stade précoce de l'évolution de l'infection à VIH, voire constituer sa première manifestation, et les taux de PI peuvent être 50 à 100 fois plus élevés chez les individus infectés par le VIH que chez des témoins non infectés par ce virus, appariés selon l'âge.

La relation entre grippe saisonnière et pneumonie acquise en collectivité (PAC) est peu claire,^{4,5} mais la PAC a été signalée comme une complication fréquente de la grippe pandémique.⁶ Au cours de la pandémie de 1918-1919, on estime qu'une pneumonie bactérienne secondaire est apparue chez 7 à 20% des victimes de la grippe, avec un taux de létalité de 20 à 36%. On pense que les taux d'atteinte par une pneumonie secondaire ont été plus faibles (~ 5%) lors des pandémies moins graves du vingtième siècle. Les agents étiologiques responsables des pneumonies secondaires chez les personnes grippées n'ont pas été bien identifiés en raison du manque fréquent d'échantillons se prêtant à la réalisation des examens et de l'insuffisance en termes de sensibilité et de spécificité des méthodes employées pour établir les causes de ces pneumonies. Il est cependant probable que *S. pneumoniae* joue un rôle important dans leur étiologie.

Au cours des dernières années, de nombreux pays développés ont introduit le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent dans leur programme de vaccination systématique des enfants, ce qui a pu modifier l'épidémiologie des infections pneumococciques invasives dans l'ensemble de la population par des effets directs dans le cas des individus vaccinés et par des effets indirects (obtention d'une immunité de groupe) dans celui des individus non vaccinés, y compris les adultes de tous âges.⁷

Agent pathogène

S. pneumoniae est un diplocoque encapsulé à Gram positif. Sa capsule polysaccharidique est un facteur de virulence essentiel. Sur

⁴ Toshke AM et al. No temporal association between influenza outbreaks and invasive pneumococcal infections. *Archives of Disease in Childhood*, 2008, 93(3):218-220.

⁵ Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118(3):285-291.

⁶ Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198(7):962-270.

⁷ Lexau CA et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 294(16):2043-2051.

⁴ Toshke AM et al. No temporal association between influenza outbreaks and invasive pneumococcal infections. *Archives of Disease in Childhood*, 2008, 93(3):218-220.

⁵ Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118(3):285-291.

⁶ Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198(7):962-270.

⁷ Lexau CA et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 294(16):2043-2051.

lence factor. On the basis of differences in the composition of this capsule, 91 distinct pneumococcal serotypes have been identified. The spectrum of prevalent capsular types varies with age, time and geographical region, although common disease-causing serotypes are consistently identified throughout the world. Worldwide, approximately 20 serotypes are responsible for >70% of IPD in all age groups. Inability to establish unambiguously the etiologic agent in cases of non-bacteraemic pneumonia prevents an assessment of the serotype distribution of this important manifestation of pneumococcal disease, although it is presumed to be similar to that of IPD. Pneumococci are transmitted directly from person to person through close contact via respiratory droplets. Transmission and transient nasopharyngeal colonization are thought to be common, but clinical illness occurs infrequently. However, direct spread to the sinuses or the middle ear, or invasion of the bloodstream, may lead to disease in susceptible persons.

Pneumococcal resistance to commonly used antimicrobials, such as the penicillins, cephalosporins, trimethoprim-sulfamethoxazole, macrolides and fluoroquinolones, is a serious and increasing problem worldwide, complicating specific treatment and underlining the need for effective immunization against pneumococcal disease.⁸

Laboratory diagnosis of *S. pneumoniae* based on growth in culture media can be made in most clinical microbiology laboratories, although prior antibiotic treatment, improper handling or transport of specimens, and use of inappropriate culture media may result in failure to isolate the organism. New rapid diagnostic tests may help overcome some of these obstacles and improve the detection of *S. pneumoniae*. Serotyping and molecular typing of *S. pneumoniae* are performed only in reference laboratories.

Pneumococcal disease

Bacteraemic pneumonia, febrile bacteraemia and meningitis are the major clinical manifestations of invasive pneumococcal infection. Pneumococci are also believed to be a frequent cause of non-bacteraemic pneumonia; in many developing countries, non-bacteraemic pneumonia may account for the majority of pneumococcal deaths. Middle-ear infection and sinusitis represent less severe but considerably more common non-invasive manifestations of pneumococcal infection. Even in industrialized countries, the overall CFR for pneumococcal bacteraemia may reach 15–20% among adults and 30–40% among elderly patients despite appropriate antibiotic therapy and intensive care.

The groups at increased risk for pneumococcal disease include people with functional or anatomic asplenia; chronic diseases of the heart, lung, liver or kidneys; diabetes mellitus; alcoholism; cerebrospinal fluid leak-

la base de différences de composition de cette capsule, on a identifié 91 sérotypes pneumococciques distincts. Le spectre des types capsulaires dominants varie en fonction de l'âge, du moment et de la région géographique, même si des sérotypes pathogènes courants sont régulièrement reconnus partout dans le monde. Approximativement 20 sérotypes sont responsables mondialement de >70% des PI dans l'ensemble des tranches d'âges. L'impossibilité de déterminer sans ambiguïté l'agent étiologique dans le cas des pneumonies non-bactériémiques s'oppose à l'évaluation de la distribution sérotypique de cette importante forme de pneumococcie, même si l'on présume que cette distribution est similaire à celle des PI. Les pneumocoques se transmettent directement entre individus, par contact rapproché avec des gouttelettes respiratoires. On pense que la transmission et la colonisation nasopharyngée transitoire sont courantes, sans que la maladie clinique se déclare fréquemment. Cependant, la propagation directe aux sinus ou à l'oreille moyenne, ou encore l'invasion de la circulation sanguine, peuvent entraîner l'apparition de cette maladie chez des personnes susceptibles.

La résistance des pneumocoques aux antimicrobiens d'usage courant, tels que les pénicillines, les céphalosporines, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, les macrolides et les fluoroquinolones, constitue un problème grave et grandissant partout dans le monde, qui complique le traitement et fait ressortir la nécessité d'une vaccination efficace contre les pneumococcies.⁸

Le diagnostic analytique de *S. pneumoniae*, reposant sur la croissance de cette bactérie sur un milieu de culture, peut être pratiqué dans la plupart des laboratoires de microbiologie clinique, même si un traitement antibiotique antérieur, une manipulation ou un transport inappropriés des échantillons ou encore l'emploi d'un milieu de culture inadapté peuvent faire échouer l'isolement du micro-organisme recherché. De nouveaux tests diagnostiques rapides peuvent surmonter certaines de ces difficultés et améliorer la détection de *S. pneumoniae*. Le sérotypage et le typage moléculaire de cet organisme ne sont effectués que par des laboratoires de référence.

Pneumococcie

La pneumonie bactériémique, la bactériémie fébrile et la méningite sont les principales manifestations cliniques d'une infection pneumococcique invasive. On pense aussi que les pneumocoques sont une cause fréquente de pneumonie non-bactériémique; dans de nombreux pays en développement, les pneumonies non-bactériémiques pourraient être à l'origine de la majorité des décès liés aux pneumocoques. L'otite moyenne et la sinusite sont des manifestations non-invasives moins graves, mais considérablement plus répandues, de l'infection par des pneumocoques. Même dans les pays industrialisés, le taux de létalité global pour les bactériémies pneumococciques atteint 15 à 20% chez l'adulte et 30 à 40% chez la personne âgée, malgré la mise en œuvre d'un traitement antibiotique approprié et de soins intensifs.

Parmi les groupes exposés à un risque accru de pneumococcie, figurent les personnes présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique, celles atteintes d'une maladie chronique du cœur, des poumons, du foie ou des reins, celles souffrant de diabète,

⁸ Adegbola RA et al. Serotype and antimicrobial susceptibility patterns of isolates of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in the Gambia 1996–2003. *Tropical Medicine & International Health*, 2006, 11(7):1128–1135.

⁸ Adegbola RA et al. Serotype and antimicrobial susceptibility patterns of isolates of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in the Gambia 1996–2003. *Tropical Medicine & International Health*, 2006, 11(7):1128–1135.

age; congenital or acquired immunodeficiency (including HIV); haematological or generalized malignancies; those receiving immunosuppressive therapy, including systemic corticosteroids; and recipients of organ or haematopoietic cell transplantation or cochlear implants. In some groups with predisposing conditions, the CFR may exceed 50%, even when appropriate treatment is given.

Pneumococcal vaccines

Currently, 2 vaccines are commercially available for preventing pneumococcal disease: the PCV7 vaccine and the PPV23 vaccine. Additional PCV formulations are expected on the market within a few years. The purpose of this position paper is to review all aspects of PPV23 and update WHO's guidelines for its use.

PPV23

PPV23 was developed to prevent pneumococcal disease in adults. This vaccine is widely licensed for use in adults and children aged ≥ 2 years who have certain underlying medical conditions.

A 0.5 ml dose of PPV23 contains 25 micrograms of purified capsular polysaccharide from each of 23 serotypes (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F and 33F) that collectively accounted for most cases (85–90%) of IPD among adults in the United States and a few other industrialized countries before the introduction of routine childhood immunization with PCV7. PPV23 includes capsular polysaccharides of the most common drug-resistant serotypes. It contains no adjuvant. The vaccine should be stored at 2–8°C. WHO's Expert Committee on Biological Standardization has not formulated recommendations on the production of PPV23 vaccine.

For primary immunization, PPV23 is administered as a single intramuscular dose (preferably in the deltoid muscle) or subcutaneous dose. The vaccine should not be mixed in the same syringe with other vaccines, for example with influenza vaccine, but may be administered at the same time by separate injection in the other arm. Simultaneous administration does not increase adverse events or decrease the antibody response to either vaccine. Protective capsular type-specific antibody levels generally develop by the third week following vaccination.

Safety

On the basis of decades of use, PPV23 is considered safe both in terms of severe immediate reactions and potential long-term adverse consequences. Minor adverse reactions, such as transient redness and pain at the injection site, occur in 30–50% of those who have been vaccinated, more commonly following subcutaneous administration than intramuscular administration; low-grade fever occurs infrequently. Local reactions may be more frequent in recipients of a second dose of the

d'alcoolisme, de fuites de liquide céphalorachidien, d'un déficit immunitaire congénital ou acquis (y compris les déficits dus au VIH/sida) ou encore d'une affection maligne hématologique ou généralisée, celles recevant un traitement immunosuppresseur (par exemple l'administration par voie générale de corticoïdes) et les bénéficiaires d'une transplantation d'organe ou de cellules hématopoïétiques, ou encore les receveurs d'implant cochléaire. Dans certains groupes soumis à des conditions prédisposantes, le taux de létalité peut dépasser 50%, même si un traitement approprié est administré.

Vaccins antipneumococciques

Actuellement, 2 vaccins sont disponibles dans le commerce pour prévenir les pneumocoques: le vaccin 7-valent et le vaccin 23-valent. D'autres formulations de vaccin antipneumococcique devraient être mises sur le marché d'ici à quelques années. L'objectif de cette note de synthèse est de passer en revue tous les aspects du vaccin 23-valent et de mettre à jour les recommandations de l'OMS concernant son utilisation

Vaccin antipneumococcique 23-valent

Ce vaccin a été développé pour prévenir la pneumococcie chez l'adulte. Il est autorisé dans de nombreux pays chez l'adulte et chez les enfants de ≥ 2 ans présentant certaines pathologies sous-jacentes.

Une dose de 0,5 ml de vaccin 23-valent contient 25 microgrammes de polysaccharide capsulaire purifié de chacun des 23 sérotypes (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F), responsables collectivement de la plupart des cas (85 à 90%) de PI chez les adultes des États-Unis et de quelques autres pays industrialisés avant la mise en place de la vaccination systématique des enfants par le vaccin antipneumococcique 7-valent. Le vaccin antipneumococcique 23-valent contient des polysaccharides capsulaires de la plupart des sérotypes pharmacorésistants courants. Il ne renferme aucun adjuvant. Il doit être stocké entre 2 et 8 °C. Le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique n'a pas formulé de recommandations concernant la production du vaccin 23-valent.

Pour la vaccination primaire, le vaccin 23-valent est administré sous forme de dose unique par voie intramusculaire (de préférence dans le muscle deltoïde) ou par voie sous-cutanée. Il ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins, par exemple avec le vaccin antigrippal, mais peut être administré simultanément par une injection séparée dans l'autre bras. L'administration simultanée ne majore pas les manifestations secondaires indésirables et ne diminue pas la réponse en anticorps à l'un ou l'autre vaccin. Les titres d'anticorps dirigés contre les antigènes capsulaires atteignent généralement un niveau suffisant pour conférer une protection au cours de la troisième semaine suivant la vaccination.

Innocuité

Après plusieurs décennies d'utilisation, le vaccin 23-valent est considéré comme sûr sous l'angle des réactions graves immédiates et des conséquences indésirables à long terme. Des manifestations indésirables mineures, telles que des rougeurs et des douleurs passagères au point d'injection, apparaissent chez 30 à 50% des sujets vaccinés et plus fréquemment à la suite d'une administration sous-cutanée qu'après une injection intramusculaire; une fièvre peu élevée apparaît dans quelques cas rares. Les réactions locales peuvent être plus fréquentes chez les

vaccine.⁹ Anaphylactic reaction to a previous dose of PPV23 is an absolute contraindication to vaccination.

Immune response

Pneumococcal polysaccharides are T-cell independent antigens and thus are (i) poorly immunogenic in those aged <2 years and (ii) fail to induce immune memory. The poor persistence of vaccine-induced antibodies found in some studies, but not all, suggests a possible benefit of re-vaccination. Following a single dose of PPV23, serotype-specific immunoglobulin (Ig) G, IgA and IgM are produced, with the IgG2 subclass dominating the IgG response. Responses are age-dependent and serotype-dependent. When functional antibodies are measured (which may be more biologically relevant than antibody titres measured by enzyme-linked immunosorbent assay, or ELISA), responses are generally lower in elderly persons than in younger adults. Additional data are needed on the possible induction of hyporesponsiveness following repeated administration of pneumococcal polysaccharide vaccine.¹⁰ In addition, the possible use of PPV23 to boost the immune response in people previously vaccinated with PCV7 requires further study.

Efficacy and effectiveness

Despite multiple studies conducted during >30 years, the efficacy and effectiveness of PPV23 in children and adults remain poorly defined and the subject of controversy.^{11, 12} Numerous problems contribute to the difficulty in measuring the efficacy and effectiveness of this vaccine, including the low frequency of the most specific outcome (that is, invasive *S. pneumoniae* infection), the inaccuracy of the diagnostic criteria for more common outcomes (that is, pneumococcal pneumonia), and the likelihood and biological plausibility that efficacy and effectiveness vary with age and the presence and severity of various underlying conditions associated with an increased risk of pneumococcal disease. Further complicating the interpretation of the results of prior studies are methodological imperfections in many of the randomized controlled trials (RCTs) of vaccine efficacy and the observational studies of vaccine effectiveness, as well as the possibility of selection bias and confounding that almost always exists in observational studies.^{13, 14} Furthermore, few studies of the effectiveness of PPV23 in children have been conducted.

personnes recevant une deuxième dose de vaccin.⁹ La survenue d'une réaction anaphylactique à une dose de vaccin 23-valent administrée antérieurement est une contre-indication absolue à l'administration de ce vaccin.

Réponse immunitaire

Les polysides pneumococciques sont des antigènes T-indépendants, (i) d'où un pouvoir immunogène médiocre chez les enfants de <2 ans, et (ii) ne parviennent pas à induire une mémoire immunitaire. La persistance limitée des anticorps induits par le vaccin que l'on relève dans certaines études, mais pas dans toutes, amène à penser qu'une revaccination pourrait être bénéfique. Après l'administration d'une dose unique de vaccin 23-valent, l'organisme produit des immunoglobulines spécifiques des sérotypes, IgG, IgA et IgM, la sous-classe IgG2 étant prépondérante dans la réponse en IgG. Les réponses immunitaires dépendent de l'âge et du sérotype. Lorsqu'on dose les anticorps fonctionnels, opération éventuellement plus pertinente d'un point de vue biologique que de mesurer les titres d'anticorps par la technique ELISA (titrage immuno-enzymatique), on relève des réponses généralement plus faibles chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. Il faudrait disposer de données supplémentaires sur le risque d'induction d'une hyporéactivité suite à l'administration répétée de vaccin antipneumococcique polysidique.¹⁰ En outre, la possibilité d'utiliser le vaccin 23-valent pour renforcer la réponse immunitaire chez les personnes antérieurement vaccinées par le vaccin 7-valent doit être étudiée de manière plus approfondie.

Utilité et efficacité

Malgré les nombreuses études menées pendant >30 ans, l'utilité et l'efficacité de la vaccination par le vaccin 23-valent chez l'enfant et chez l'adulte restent encore mal définies et l'objet de controverses.^{11, 12} De nombreux problèmes compliquent la mesure de ces paramètres, et notamment la faible fréquence des issues les plus spécifiques (à savoir l'infection invasive par *S. pneumoniae*), l'imprécision des critères diagnostiques pour les issues les plus courantes (à savoir la pneumonie pneumococcique), ainsi que la probabilité et la plausibilité sur le plan biologique que l'utilité et l'efficacité varient en fonction de l'âge et en fonction également de la présence et de la gravité de pathologies sous-jacentes comportant un risque accru de pneumococcie. Les défauts méthodologiques de plusieurs des essais contrôlés randomisés et des études d'observation sur l'efficacité du vaccin, ainsi que la possibilité d'existence d'un biais de sélection et de facteurs de confusion, presque toujours présents dans ce deuxième type d'étude, compliquent encore l'interprétation des résultats des études antérieures.^{13, 14} En outre, l'efficacité du vaccin 23-valent a été peu étudiée chez l'enfant.

⁹ Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 281(3):243–248.

¹⁰ O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7(9):597–606.

¹¹ Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD000422.

¹² Huss A et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials of higher and lower methodological quality [in press]. *Canadian Medical Association Journal*, 2008.

¹³ De Vito C et al. A systematic review evaluating the potential for bias and the methodological quality of meta-analyses in vaccinology. *Vaccine*, 2007, 25:8794–8806.

¹⁴ Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine*, 2004, 22:927–946.

⁹ Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 281(3):243–248.

¹⁰ O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7(9):597–606.

¹¹ Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD000422.

¹² Huss A et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials of higher and lower methodological quality [in press]. *Canadian Medical Association Journal*, 2008.

¹³ De Vito C et al. A systematic review evaluating the potential for bias and the methodological quality of meta-analyses in vaccinology. *Vaccine*, 2007, 25:8794–8806.

¹⁴ Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine*, 2004, 22:927–946.

Comprehensive meta-analyses of the studies assessing PPV23 vaccine efficacy and effectiveness have been conducted, including a 2007 WHO-commissioned meta-analysis and a review of RCTs.^{11, 12} On balance, as shown in the meta-analyses, the results of the RCTs of PPV23 are consistent with a protective effect against IPD and all-cause pneumonia among generally healthy young adults and, to a lesser extent, protection against IPD in the general population of elderly people. Such trials have not demonstrated that PPV23 is efficacious against either IPD or all-cause pneumonia in populations at higher risk, such as adults and children with underlying conditions that increase their risk of pneumococcal disease or highly immunosuppressed individuals of any age. The single RCT of PPV23 in HIV-infected adults, conducted in Uganda, found an unexpected excess of all-cause pneumonia among those vaccinated with PPV23.¹⁵ These results remain poorly explained. Overall, high-quality RCTs do not demonstrate a protective effect of PPV23 in those adults at highest risk of pneumococcal infection.

At the same time, observational studies of the effectiveness of PPV23 generally have shown that the vaccine is 50–80% effective in preventing IPD among immunocompetent adults and individuals with various underlying illnesses who are not severely immunosuppressed.^{16, 17, 18, 19} Furthermore, among recipients of PPV23 who nevertheless develop pneumonia, the severity of their illness and their risk of dying may be reduced.^{20, 21, 22} Some observational studies have demonstrated a protective effect of PPV23 vaccination in HIV-infected individuals with mild to moderate immunosuppression,^{23, 24} although severely immunocompromised individuals infected with HIV do not appear to benefit from PPV23.²⁵

Des méta-analyses exhaustives des études évaluant l'utilité et l'efficacité du vaccin 23-valent ont été réalisées, dont notamment une méta-analyse récemment mandatée par l'OMS et une revue des essais contrôlés randomisés.^{11, 12} Tout compte fait, comme le montrent les méta-analyses, les résultats des essais contrôlés randomisés du vaccin 23-valent sont compatibles avec un effet protecteur contre les PI et les pneumonies toutes causes confondues chez les jeunes adultes globalement en bonne santé et, dans une moindre mesure, contre les PI chez les personnes âgées de la population générale. Ces essais n'ont pas démontré l'efficacité du vaccin 23-valent contre les PI ou les pneumonies toutes causes confondues chez les populations à risque, telles que les adultes et les enfants atteints de pathologies sous-jacentes majorant le risque de pneumococcie ou les personnes fortement immunodéprimées de tous âges. Le seul essai contrôlé randomisé de ce vaccin réalisé en Ouganda chez des adultes infectés par le VIH a trouvé un excès inattendu de pneumonies toutes causes confondues chez les personnes vaccinées par ce vaccin.¹⁵ Ces résultats restent mal expliqués. Globalement, les essais contrôlés randomisés de bonne qualité ne mettent pas en évidence d'effet protecteur du vaccin 23-valent chez les adultes à haut risque de pneumococcie.

Dans le même temps, les études d'observation de l'efficacité du vaccin 23-valent ont généralement montré que ce vaccin était efficace à 50-80% dans la prévention des PI chez les adultes immunocompétents et chez les individus présentant diverses pathologies sous-jacentes, sans immunodépression sévère.^{16, 17, 18, 19} On a constaté en outre parfois, chez les personnes ayant reçu ce vaccin et ayant néanmoins développé ultérieurement une pneumonie, une diminution de la gravité de cette maladie et du risque d'en mourir.^{20, 21, 22} Certaines études d'observation ont mis en évidence un effet protecteur de la vaccination par le vaccin 23-valent chez les individus infectés par le VIH faiblement à modérément immunodéprimés,^{23, 24} même si, par ailleurs, les personnes infectées par le VIH et sévèrement immunodéprimées ne semblent pas tirer d'effet bénéfique de cette vaccination.²⁵

¹⁵ French N et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 2000, 355(9221):2106–2111.

¹⁶ Conaty S et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine*, 2004, 22(23-24):3214–3224.

¹⁷ Zhogolev SD, Ogarkov PI, Mel'nichenko PI. [The prophylaxis of nonhospital pneumonia using 23-valent pneumococcus vaccine in the military collectives] *Voen Med Zh*, 2004, 325(12):35–43, 96 [In Russian].

¹⁸ Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3(2):71–78.

¹⁹ Butler JC et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270(15):1826–1831.

²⁰ Mykietiuik A et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2006, 25(7):457.

²¹ Fisman DN et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1093–1101.

²² Johnstone J et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Archives of Internal Medicine*, 2007, 167:1938–1943.

²³ Peñaranda M et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45:e82–87.

²⁴ Breiman RF et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV infected patients. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:2633–2638.

²⁵ Feikin DR et al. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(7):445–455.

¹⁵ French N et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 2000, 355(9221):2106–2111.

¹⁶ Conaty S et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine*, 2004, 22(23-24):3214–3224.

¹⁷ Zhogolev SD, Ogarkov PI, Mel'nichenko PI. [The prophylaxis of nonhospital pneumonia using 23-valent pneumococcus vaccine in the military collectives] *Voen Med Zh*, 2004, 325(12):35–43, 96 [In Russian].

¹⁸ Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3(2):71–78.

¹⁹ Butler JC et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270(15):1826–1831.

²⁰ Mykietiuik A et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2006, 25(7):457.

²¹ Fisman DN et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1093–1101.

²² Johnstone J et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Archives of Internal Medicine*, 2007, 167:1938–1943.

²³ Peñaranda M et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45:e82–87.

²⁴ Breiman RF et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV infected patients. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:2633–2638.

²⁵ Feikin DR et al. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(7):445–455.

Based on the above information and economic evaluations, authorities in some high-income and middle-income countries recommend that PPV23 should be given to target populations demonstrated to be at increased risk of morbidity and mortality from pneumococcal infection, including adults aged ≥ 65 years, individuals with sickle-cell disease or lacking a functional spleen, individuals with underlying diseases affecting the cardiopulmonary system and individuals with immunosuppressive conditions, including HIV infection.^{26, 27, 28} Developing countries have not made the use of PPV23 a priority and have relied in HIV-infected individuals on chemoprophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, or antiretroviral treatment, or both. However, both of these treatments may also lower the risk of pneumococcal infection.²⁹

Durability of immune response and duration of protection

PPV23 induces an initial rise in antibody titres, which decline over time. In older adults, antibody titres measured 4–7 years after vaccination tend to approximate pre-vaccination baseline titres. The clinical significance of this decline in detectable antibodies is not clear since immune correlates of protection for pneumococcal polysaccharide vaccine have not been established and relatively limited clinical data are available regarding the duration of vaccine-induced protection against IPD. Of the 2 observational studies that evaluated the duration of clinical protection induced by PPV23, 1 found that effectiveness declined with age (>65 years) as well as with increasing time (3–5 years) since vaccination; the other study found that vaccine effectiveness was stable over time (>9 years), although the confidence limits around the point estimates of the vaccine effectiveness at different time points were wide.^{19, 30}

Revaccination may be needed because PPV23, like other polysaccharide vaccines, is not believed to confer long-lasting protection and because the incidence of pneumococcal infection in adults increases substantially with age.³¹ Decisions regarding the use of routine revaccination with PPV23 require an evaluation of the evidence related to the immunological response to ≥ 2 doses of pneumococcal polysaccharide antigens, the potential clinical benefits of revaccination and the frequency of

Sur la base des informations ci-dessus et d'évaluations économiques, les autorités de certains pays à revenu moyen ou élevé ont recommandé que le vaccin 23-valent soit réservé à des populations cibles présentant un risque accru prouvé de morbidité et de mortalité liées aux infections à pneumocoques, et notamment aux adultes de ≥ 65 ans, aux individus atteints de drépanocytose ou d'une asplénie fonctionnelle, à ceux présentant des affections sous-jacentes touchant le système cardiopulmonaire et à ceux atteints d'une pathologie immunodéprimante, par exemple une infection à VIH.^{26, 27, 28} Les pays en développement n'ont pas considéré l'utilisation du vaccin 23-valent comme prioritaire et se sont appuyés, pour les personnes infectées par le VIH, sur une prophylaxie par le triméthoprime/sulfaméthoxazole ou sur un traitement antirétroviral, voire sur l'un et l'autre, pour prévenir notamment la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. Néanmoins, l'un et l'autre de ces traitements peuvent réduire le risque d'infection à pneumocoques.²⁹

Durabilité de la réponse immunitaire et durée de la protection

Le vaccin 23-valent induit une hausse initiale des titres d'anticorps, qui diminuent ensuite au cours du temps. Chez les adultes âgés, les titres d'anticorps mesurés 4 à 7 ans après la vaccination ont tendance à revenir approximativement aux titres de référence prévacinaux. La signification clinique de cette baisse des anticorps détectables n'est pas claire car on n'a pas établi de corrélats immunologiques de protection pour le vaccin anti-pneumococcique polysidique et les données cliniques sur la durée de la protection contre les PI conférée par ce vaccin sont relativement limitées. Sur les 2 études d'observation ayant évalué la durée de la protection clinique induite par le vaccin 23-valent, l'une a trouvé que l'efficacité diminuait avec l'âge (>65 ans) et avec le temps écoulé (3–5 ans) depuis la vaccination; l'autre a conclu à une stabilité dans le temps (>9 ans) de l'efficacité vaccinale, même si la largeur de l'intervalle de confiance autour des estimations ponctuelles de l'efficacité était importante.^{19, 30}

Une revaccination serait éventuellement nécessaire, car on ne pense pas que le vaccin 23-valent, pas plus que les autres vaccins polysidiques, puisse conférer une protection durable et, par ailleurs, l'incidence des infections à pneumocoques augmente substantiellement avec l'âge.³¹ Pour prendre une décision quant au recours à la revaccination systématique par le vaccin 23-valent, il faut évaluer les données concernant la réponse immunologique à ≥ 2 doses d'antigènes polysidiques pneumococciques, les bénéfices potentiels d'une revaccination

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_29366

