
AVIS

relatif à la prophylaxie des infections bactériennes invasives chez les patients traités par inhibiteurs du complément (éculizumab, ravulizumab, pegcétacoplan)

1^{er} avril 2022

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 9 février 2022 [annexe 1].

La DGS sollicite l'expertise du HCSP sur la vaccination et l'antibioprophylaxie des infections invasives à méningocoques (IIM) des patients traités par pegcétacoplan (Aspaveli®) et une mise à jour de l'avis du HCSP du 13 novembre 2020 relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques chez les patients traités par ravulizumab et par éculizumab [1].

Le pegcétacoplan (Aspaveli®)¹, inhibiteur de la protéine C3 du complément et du fragment C3b résultant de son activation, a obtenu une AMM européenne le 14 décembre 2021 dans le traitement de patients adultes anémiques (hémoglobine < 10,5 g/dl), atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) après un traitement d'au moins 3 mois par inhibiteur de C5 du complément. Une demande d'accès précoce post AMM a été approuvée le 9 février 2022 en Commission de la Transparence (HAS).

Pour rappel, le ravulizumab (Ultomiris®)² est indiqué pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'éculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'éculizumab.

L'éculizumab (Soliris®)³ est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de :

- l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN),
- le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique).

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_fr.pdf

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_fr.pdf

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_fr.pdf

L'éculizumab est de plus indiqué chez l'adulte pour le traitement de :

- la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach),
- la maladie du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie.

L'éculizumab et le ravulizumab (anti-C5) entraînent un déficit en fraction terminale du complément (le complexe d'attaque membranaire C5-9). Le pegcétacoplan (anti-C3/C3b) agit au niveau de la boucle d'amplification de l'activation du complément, en inhibant la production des effecteurs de l'activation du complément en aval ce qui génère ainsi un déficit plus large que celui du complexe d'attaque membranaire, avec une inhibition de l'activité d'opsonophagocytose dépendante du C3b.

Le HCSP a pris en compte

1. Les données relatives au pegcétacoplan (Aspaveli®)

Le schéma d'administration d'Aspaveli® est une perfusion sous-cutanée 2 fois par semaine chez l'adulte. Sa demi-vie d'élimination médiane est de 8 jours (pour rappel cette demi-vie est de 11 à 16 jours pour Soliris® et de 50 jours pour Ultomiris®).

Il existe une augmentation du risque d'infection invasive à méningocoque, à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* chez les patients traités par les médicaments inhibant la voie du complément

En effet, les déficits constitutionnels ou acquis du complément (au niveau des composants d'initiation, boucle d'amplification ou des composants terminaux) augmentent le risque d'infection bactériennes invasives à *Haemophilus influenzae*, à *Neisseria meningitidis* et à *Streptococcus pneumoniae*. Les déficits dans les composants tardifs (C5-C9) exposent à un risque élevé de méningococcies récidivantes, non seulement vis-à-vis des sérogroupes A, B, C, W et Y de *Neisseria meningitidis* majoritairement impliqués dans les infections invasives humaines, mais également vis-à-vis des sérogroupes plus rares, tels que X, 29E, Z, ou des phénotypes non groupables. Les déficits dans les composants d'initiation (C1, C4 et C2) ou dans la boucle d'amplification (C3, facteurs I, H, P et D) exposent de plus à un risque élevé d'infections invasives à *Haemophilus influenzae* et à *Streptococcus pneumoniae*.

1.1 La susceptibilité aux infections invasives à méningocoque et les déficits en complément

L'immunité protectrice anti-méningococcique est essentiellement corrélée à l'activité bactéricide des anticorps du sérum via l'activité lytique du complément après la formation du complexe d'attaque membranaire (C5-C9) [2]. Une susceptibilité aux infections invasives à méningocoque (IIM) est donc rencontrée chez les patients présentant des déficits dans la voie du complément mais également chez les patients traités par des médicaments anti-complément tels que l'anticorps monoclonal (Mab) contre C5 (éculizumab) [3]. Ainsi, les déficits génétiques de la fraction lytique du système du complément sont généralement détectés chez les patients présentant des IIM fréquentes et récurrentes. Il s'agit notamment des déficits de la voie du complément (C3 à C9) et des déficits en properdine ou en facteur D de la voie alterne du complément [4,5].

Les patients sous éculizumab (Mab anti C5) et ravulizumab, comme c'est le cas pour ceux ayant un déficit en composant tardif du complément, ont un risque élevé d'IIM (la durée d'exposition à ce risque serait plus prolongée avec le ravulizumab du fait de sa demi-vie plus longue en comparaison à la demi-vie de l'éculizumab). Ces infections sont récurrentes et un

patient peut faire plusieurs épisodes d'IIM. Le risque de développer des IIM chez les patients atteints de déficit constitutionnel en composants tardifs du complément est 7 000 à 10 000 fois plus élevé que dans la population générale [4]. Les souches de *Neisseria meningitidis* isolées chez ces patients sont différentes des souches de patients immunocompétents. Les souches du sérogroupe Y prédominent et des souches non-groupables sont également rencontrées [3,6]. Ainsi la proportion de souches appartenant aux génotypes hyperinvasifs parmi les cas d'IIM chez les patients atteints de déficits (héréditaires ou acquis) de la voie terminale du complément est moins importante que pour les souches isolées dans les cas d'IIM en population générale [6].

Il existe peu de données sur l'immunogénicité des vaccins contre *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B chez les patients atteints de déficits de la voie terminale du complément. Une immunogénicité réduite a été décrite chez les enfants ayant des déficits en composants du complément [7]. Ainsi les patients atteints de déficits (héréditaire ou acquis) de la voie terminale du complément sont à risque de développer une IIM malgré une immunisation et des titres élevés d'anticorps, en raison de l'absence de voie du complément fonctionnelle. Des IIM après vaccination par MenACWY (vaccin méningococcique tétravalent ACWY) ou 4CMenB (Bexero : vaccin contre le méningocoque de sérogroupe B) ont été rapportés chez des patients traités par éculizumab [8,9].

1.2 Le sur-risque d'autres infections invasives chez les personnes traitées par inhibiteurs de la voie terminale du complément

En inhibant la C5 convertase, les anticorps monoclonaux anti-C5 tels que l'éculizumab ou le ravulizumab inhibent la formation du complexe d'attaque membranaire. L'impact sur les infections bactériennes invasives est particulièrement décrit pour le méningocoque car l'élimination du méningocoque repose sur le complexe d'attaque membranaire à la surface du méningocoque [10]. Le risque de développer une IIM chez les patients traités par éculizumab est 1 000 à 2 000 fois plus élevé que dans la population générale [11] avec persistance d'un sur-risque même lorsque les patients traités par éculizumab reçoivent une vaccination anti-méningococcique [12,13]. De plus, dans une étude de pharmacovigilance menée récemment au Japon, la mortalité des IIM est considérablement plus élevée chez les patients traités par éculizumab que dans la population générale [14].

L'augmentation du risque d'infection invasive est moins décrite pour *Streptococcus pneumoniae* ou pour *Haemophilus influenzae* dont l'élimination passe essentiellement par l'opsonophagocytose [15].

1.3 Le sur-risque d'infections invasives chez les personnes traitées par anti C3

La protéine C3 occupe une position centrale dans la cascade du complément. Chacune des trois voies qui la composent converge vers le clivage de C3 par une C3 convertase, suivi de la formation d'une C5 convertase, qui clive le C5 en C5a et C5b. Il en résulte l'activation de la voie terminale (lytique) qui conduit à la lyse directe des cellules par le complexe d'attaque membranaire C5b-9. Le C3 assure plusieurs fonctions critiques, notamment la solubilisation des complexes immunitaires, l'amélioration de la destruction des bactéries par opsonophagocytose et par la formation du complexe d'attaque membranaire, et la potentialisation de la réponse immunitaire humorale. Il maintient la cascade en état d'alerte, avec une boucle d'amplification de la réponse du complément [16,17].

Si l'insertion du complexe d'attaque membranaire dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif comme *Neisseria meningitidis* conduit à sa bactériolyse en quelques minutes, il n'intervient pas vis-à-vis des pneumocoques compte-tenu de l'épaisseur du peptidoglycane des bactéries à Gram positif et de la présence de la capsule de *Streptococcus pneumoniae*,

qui constitue une barrière contre les protéines du système immunitaire. L'élimination des pneumocoques de la circulation sanguine dépend principalement de l'opsonophagocytose induite par les anticorps et renforcée par le dépôt de C3b à la surface de la cellule bactérienne, qui permet la reconnaissance ultérieure par les récepteurs C3 des phagocytes.

Les pneumocoques activent la voie classique du complément, comme l'illustre la forte incidence des infections invasives à pneumocoque chez les individus présentant un déficit en C1q, C2, ou C4 [4]. Néanmoins, la voie des lectines et la voie alterne du complément contribuent aussi à leur élimination, principalement par l'opsonophagocytose et, dans une moindre mesure, par l'inflammation [18].

Le C3 assure un lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, et les personnes atteintes d'un déficit en C3 ont un sur-risque d'infections invasives et récurrentes à *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* [19]. L'analyse de la fréquence des infections bactériennes invasives chez des patients ayant un déficit en facteurs du complément montre une fréquence plus élevée des infections à pneumocoques au cours des déficits en facteurs de la voie classique et de la voie alterne [4,5] (voir également annexe 3). Le travail d'El Sissy et al. réalisé sur une série récente (1988-2018) a l'avantage d'étudier une population de sujets qui ont pu bénéficier de façon directe ou indirecte de la vaccination avec les vaccins conjugués vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib), de *Streptococcus pneumoniae* (VPC7 (2006) puis VPC13 (2010) et dans une moindre mesure vis-à-vis de *Neisseria meningitidis* de sérogroupe C (MenC) [5]. Cependant, les infections invasives à méningocoques chez les sujets ayant un déficit en complément; en particulier la voie lytique, sont souvent dues à des souches de sérogroupe Y non-groupables [6].

Le pegcétacoplan, un inhibiteur de C3 de la famille des compstatines, se lie avec une forte affinité au C3 et inhibe son activation. Il se lie également au C3b et empêche son activité, inhibant l'activité des convertases contenant une sous-unité C3b, y compris les convertases C3 et C5 associées à la voie alterne, et la convertase C5 associée à la voie classique [20]. Le pegcétacoplan, en interférant ainsi avec tout le système du complément, expose à un sur-risque d'infections à méningocoques en empêchant l'assemblage du complexe d'attaque membranaire, mais aussi à un sur-risque d'infections à d'autres bactéries capsulées, en particulier à *Streptococcus pneumoniae* et à *Haemophilus influenzae*, en altérant l'activation de la voie classique, et en empêchant l'opsonophagocytose par la voie alterne

2. Etat actuel de la sensibilité aux antibiotiques

2.1 Méningocoque

Le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* surveille l'évolution de la sensibilité du méningocoque aux antibiotiques utilisés dans le traitement et l'antibioprophylaxie selon les recommandations de l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) et l'EMGM (*European meningococcal disease society*). Trois points résument la situation actuelle :

- Les résistances à la rifampicine et à la ciprofloxacine restent extrêmement rares (aucune souche résistante en 2020).
- Les méningocoques restent sensibles *in vitro* aux céphalosporines de troisième génération injectables même si des souches à concentrations minimales inhibitrices (CMI) augmentées (mais sans dépasser pour l'instant la valeur critique) sont apparues depuis 2013 (mais leur fréquence a diminué en 2019 et 2020). Cependant, des proportions importantes des souches testées ont une sensibilité réduite à la pénicilline G, pénicilline V et amoxicilline. Elles représentent 48 % des souches reçues et analysées au CNR en 2019 et 57 % en 2020. Ce pourcentage était stable autour de 30 % entre 2010 et 2017 mais a augmenté depuis 2018. Ces souches de sensibilité diminuée peuvent être responsables

d'IIM chez les patients sous éculizumab et sous antibioprophylaxie par pénicilline [9]. Cependant, il a été montré dans des modèles animaux que la pénicilline reste efficace contre ces souches lorsqu'elle est administrée à une dose plus élevée [21]. Par ailleurs, les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) injectables ne peuvent pas être utilisées en chimioprophylaxie au long cours et les C3G orales ont des caractéristiques de PK/PD qui les rendent inappropriées à leur utilisation en chimioprophylaxie, en particulier au long cours.

- Les macrolides sont dégradés en pH acide, or l'antibiogramme du méningocoque est réalisé en présence de CO₂ nécessaire à la croissance du méningocoque ce qui conduit à surestimer les CMI des macrolides (pH acide) vis à vis du méningocoque [22]. Sous CO₂, les CMI₅₀ et les CMI₉₀ des macrolides sont de 0,5 µg/ml et 1,5 µg/ml respectivement.

2.2 Pneumocoque

- Le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) surveille l'évolution de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques à l'échelle nationale à travers le réseau des Observatoires Régionaux du pneumocoque [23].
- En 2019, 20 % des souches invasives isolées dans la population adulte (> 15 ans) étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP, CMI > 0,064 mg/L) parmi lesquelles 2,0 % étaient résistantes (CMI > 2 mg/L). Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentaient respectivement 7,4 % et 7,0 %, et les souches résistantes (CMI > 2 mg/L) 2,6 % et 0,1 %. En ce qui concerne les macrolides, le taux de résistance des souches invasives était de 18 % chez l'adulte. Il s'agissait dans plus de 95 % des cas d'une résistance liée à la présence du gène *ermB*, qui confère une résistance inductible de haut niveau de type MLS_B, affectant l'activité de l'ensemble des macrolides, des lincosamides et de la streptogramine B.
- Distribution des sérotypes des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae*.

D'après les dernières données du CNR des pneumocoques, 24 % des souches invasives sont d'un sérotype couvert par le vaccin conjugué PCV13, 45 % d'un sérotype couvert uniquement par le vaccin polysidique 23-valent, et 31 % d'un sérotype couvert par aucun des vaccins actuellement disponibles. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 24F représente 21 % des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline quel que soit l'âge considéré, et 47 % chez les enfants de moins de 5 ans, alors qu'il ne représente que 6 % (69/1124) de l'ensemble des souches isolées d'infections invasives. Quel que soit l'âge, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est plus importante parmi les souches de sérotypes non vaccinaux (près de 50 %) que parmi les souches de sérotypes couverts par le PCV13 (autour de 30 %), ou parmi celles de sérotypes couverts uniquement par le vaccin 23-valent (près de 5 %) [23], (voir également Tableau annexe 4).

2.3 *Haemophilus influenzae*

Le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* surveille l'évolution de la sensibilité d'*Haemophilus influenzae* aux antibiotiques d'intérêt thérapeutique et prophylactique.

- La résistance à la rifampicine et à la ciprofloxacine reste extrêmement rare (en 2020, 0 % et 1 % respectivement pour les souches invasives d'*Haemophilus influenzae* isolées à partir des sites normalement stériles).
- Une proportion significative de souches invasives résistantes à la pénicilline et à l'amoxicilline est observée (19 % en 2020). Une résistance aux céphalosporines de

troisième génération est également observée (5 % des souches invasives en 2020). Ces pourcentages sont plus importants parmi les souches isolées des sites respiratoires (69 % pour amoxicilline et 43 % pour les céphalosporines).

- Compte tenu du niveau de résistance très élevé d'*Haemophilus influenzae* aux macrolides, cette classe d'antibiotiques n'est plus testée systématiquement.

3. Les indications de vaccination chez les personnes traitées par anti-C3

- **Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du pegcétacoplan (Aspaveli®) précise que ¹**

Résumé des caractéristiques du produit

- La spécialité est contre-indiquée chez les patients présentant une infection non guérie due à une bactérie encapsulée : *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et chez les patients qui n'ont pas reçu de vaccination contre *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* à moins qu'ils ne reçoivent un traitement prophylactique par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination.
 - L'utilisation de pegcétacoplan pourrait prédisposer les patients à des infections graves dues à des bactéries encapsulées telles que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Afin de réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre ces bactéries, conformément aux recommandations en vigueur, au moins 2 semaines avant de recevoir Aspaveli®, sauf si le risque lié au report du traitement l'emporte sur le risque de développer une infection.
 - Patients déjà vaccinés : avant de démarrer le traitement par Aspaveli®, il convient de vérifier le statut vaccinal vis-à-vis des bactéries encapsulées *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de groupe A, C, W, Y et B, et *Haemophilus influenzae* de type b dans les 2 ans précédant le début du traitement par Aspaveli®.
 - Patients non encore vaccinés : les vaccins nécessaires doivent être administrés au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose d'Aspaveli®. Si un traitement immédiat est indiqué, les vaccins nécessaires doivent être administrés dès que possible et le patient devra recevoir un traitement par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination.
 - Surveillance des infections graves : La vaccination pourrait ne pas suffire à prévenir une infection grave. Les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens devront être prises en considération. Tous les patients devront être suivis afin de surveiller l'apparition de signes précoces d'infections dues à des bactéries encapsulées telles que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, être évalués immédiatement en cas d'infection suspectée et recevoir un traitement antibiotique approprié si besoin. Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés et être invités à consulter immédiatement un médecin, le cas échéant. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques liés à l'administration d'Aspaveli®.
- **Le calendrier vaccinal en 2021 [24] stipule que :**
 - Pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, la vaccination contre les infections invasives à méningocoques est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACWY et par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACWY est recommandé tous les 5 ans. Aucune mention n'est faite de rappel concernant la vaccination contre le méningocoque B.

- Le vaccin ACWY peut être utilisé à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®) ou de 2 ans (Menveo®). Le vaccin Bexsero® peut être utilisé à partir de 2 mois. La place du vaccin Trumenba®, indiqué à partir de l'âge de 10 ans dans la prévention des IIM de sérotype B n'est pas mentionnée dans le calendrier vaccinal 2021 car la recommandation de la HAS concernant ce vaccin a été émise postérieurement à l'édition du calendrier vaccinal 2021 [25]
 - La vaccination contre *Haemophilus influenzae* b est obligatoire chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois. Pour les enfants non vaccinés, un rattrapage vaccinal est recommandé jusqu'à l'âge de 5 ans avec une seule dose de vaccin monovalent à partir de l'âge d'un an.
 - La vaccination contre le pneumocoque est obligatoire chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois avec le vaccin conjugué 13 valent Prevenar 13® (VPC13). Au-delà de 2 ans, chez les personnes à risque d'infection invasive à pneumocoque (dont les personnes traitées par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie), la vaccination doit être complétée par une dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23 valent Pneumovax® (VPP23) ou pour les personnes non vaccinées comporter une séquence VPC13- VPP23. Les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection du vaccin VPP23 en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures pourra être reconsidérée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.
 - Concernant la vaccination des sujets immunodéprimés ou aspléniques, en dehors des situations les plus courantes (hémapathie, cancer, infection à VIH, corticothérapie), le calendrier vaccinal renvoie au Rapport du Haut Conseil de la santé publique sur la vaccination des immunodéprimés [26].
- **Le Rapport du Haut Conseil de la santé publique : Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2^e édition. Décembre 2014 [26] qui recommande :**
 - Pour les personnes présentant un déficit en facteurs du complément, la vaccination contre les méningocoques ACWY, la vaccination contre le méningocoque B par Bexsero® selon le schéma de l'AMM, la vaccination contre le pneumocoque chez l'enfant et l'adulte selon les schémas du calendrier vaccinal, la vaccination contre *Haemophilus influenzae*, avant l'âge de 5 ans selon les schémas du calendrier vaccinal, avec une dose chez les personnes âgées de plus de 5 ans non vaccinées (recommandation hors AMM).
 - Pour l'entourage des personnes traitées par éculizumab ou présentant un déficit en properdine ou en fractions terminales du complément, une vaccination contre les méningocoques ACWY et B.
 - **L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique, en date du 13 novembre 2020 relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques chez les patients traités par ravulizumab et par éculizumab [1] :**
 - **L'avis de la HAS en date du 3 juin 2021 [27]** (« Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le sérotype B et la place de Bexsero® ») qui stipule que la HAS prend en compte l'existence d'un nouveau traitement anti-C5 et introduit la vaccination de l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM et le rappel à 5 ans pour les patients de plus de 2 ans présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique. Ainsi :
 - les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par éculizumab (Soliris®) ou ravulizumab (Ultomiris®). Les personnes

vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse.

- les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une dose de rappel tous les 5 ans.

Le Groupe de travail considère, sur la base des données disponibles, et compte tenu de l'avis du HCSP du 13 novembre 2020 [1] établi pour l'éculizumab (Soliris®) et le ravulizumab (Ultomiris®)

Pour la vaccination

- Les recommandations concernant la vaccination contre les infections à méningocoques ACWY et B des patients traités par Soliris® ou Ultomiris® s'appliquent également aux patients traités par Aspaveli®, sous réserve d'une validation par la HAS. En conformité avec le calendrier vaccinal, un rappel de la vaccination contre les méningocoques ACYW doit être effectué tous les 5 ans. En conformité avec l'avis de la HAS, un rappel du vaccin Bexsero® doit être effectué à 5 ans chez les personnes qui continueront de recevoir ce traitement [27].
- Par ailleurs, la HAS a pris en considération dans un avis du 3 juin 2021 l'obtention d'une AMM européenne pour le vaccin Trumenba® pour les personnes âgées de 10 ans et plus [25]. Cet avis stipule que :
 - le vaccin Trumenba® doit être mis à la disposition des groupes de population suivants, selon les indications précisées dans l'autorisation européenne de mise sur le marché ;
 - les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par éculizumab (Soliris®) ou ravulizumab (Ultomiris®). Les personnes vaccinées d'un déficit en complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse ;
 - les enfants de plus de 10 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une dose de rappel tous les 5 ans.
- La recommandation concernant la vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* b doit être ajoutée à la recommandation de vaccination contre les IIM pour les patients traités par Aspaveli®.
- La recommandation concernant la vaccination contre les infections à *Streptococcus pneumoniae* doit être ajoutée à la recommandation de vaccination contre les IIM pour les patients traités par Aspaveli®.
- Les recommandations concernant la vaccination anti-méningococcique de l'entourage des personnes immunodéprimées ou aspléniques doivent s'appliquer également à l'entourage des patients présentant un déficit inné ou acquis pour les fractions du complément.
- La HAS recommande dans le calendrier des vaccinations 2022 à paraître d'appliquer à Aspaveli® les recommandations antérieurement émises pour Soliris® et Ultomiris®.
- Il convient de surveiller les manifestations de la maladie du patient dans les suites des vaccinations qui peuvent entraîner une suractivation du complément.

Pour l'antibioprofylaxie des infections bactériennes invasives

- La prescription d'une antibioprofylaxie des infections bactériennes invasives chez les patients traités par anti-C5 et anti-C3 vise à compléter la protection conférée par la vaccination ;
- La prescription d'une antibioprofylaxie est recommandée lorsque le traitement par inhibiteur du complément est débuté en urgence (avant que les schémas de vaccination soient entrepris ou complétés) et doit alors être poursuivie au moins jusqu'à 14 jours après la fin des vaccinations [12].
- le rapport bénéfice-risque d'une antibioprofylaxie prolongée dans la prévention des IIM chez les patients recevant éculizumab n'a pas été établi [11].
- Il n'y a pas de recommandation d'antibioprofylaxie au long cours en cas d'utilisation d'éculizumab dans les pays suivants : Japon [14], États-Unis [12], Canada, Australie, Nouvelle-Zélande (où il est recommandé de prescrire l'éculizumab selon le RCP)
- Au Royaume Uni, la prescription d'une antibioprofylaxie par pénicilline V est recommandée pendant toute la durée du traitement par éculizumab dans la fiche de prescription de l'éculizumab des hôpitaux universitaires de Bristol et Weston [28].
- Si une antibioprofylaxie est prescrite pendant toute la durée du traitement, elle doit être poursuivie jusqu'à 5 demi-vies de l'inhibiteur de complément en cas d'arrêt de traitement ;
- L'antibioprofylaxie est réalisée avec la pénicilline V, comme précédemment recommandé dans l'avis du HCSP du 13 novembre 2020 [1], même si une proportion importante des souches de méningocoques a une sensibilité réduite à la pénicilline (57 % des souches invasives en 2021, données du CNRM), une proportion importante (42 % en 2021 ; données du CNRH) des souches d'*Haemophilus influenzae* est résistante à la pénicilline et 26 % des souches invasives de pneumocoques ont une sensibilité diminuée à la pénicilline (données du CNRP 2019). Par ailleurs, les propriétés PK-PD de la pénicilline V orale selon le schéma recommandé en 2 administrations/j, avec une demi-vie courte, ne sont pas optimales. La place d'autres antibiotiques, comme les pénicillines A par voie orale, n'a pas été évaluée dans cette indication. Par conséquent, dans ce contexte, et prenant en compte le spectre considéré comme étroit de la pénicilline V avec un faible potentiel de pression de sélection (propriété à considérer pour un traitement au long cours), et compte tenu du recul de l'expérience du traitement prolongé par pénicilline V chez les patients drépanocytaires ou aspléniques, le choix de la pénicilline V reste le plus adapté. Il faut néanmoins signaler que des infections invasives à méningocoques ont été décrites chez des patients sous éculizumab malgré une vaccination ou une antibioprofylaxie [9,13,14].

En cas d'allergie prouvée à la pénicilline, les macrolides constituent l'alternative malgré la sensibilité réduite des méningocoques aux macrolides en France (environ 30 % pour la spiramycine), et 20 % de résistance chez les pneumocoques, considérant la rareté (moins de 1 %) des allergies vraies à la pénicilline et en conséquence le faible nombre de patients concernés. Le choix de la nature et de la dose du macrolide doit être fait au cas par cas, au besoin avec l'avis d'un infectiologue.

Au total, le HCSP recommande :

Vaccination contre les infections invasives à bactéries encapsulées

- Que les personnes devant être traitées par Aspaveli® soient à jour vis-à-vis de la vaccination contre les infections à méningocoques A, C, W, Y ou systématiquement vaccinées au moins 2 semaines avant le début du traitement. Compte tenu de l'âge pour lequel le produit a reçu une AMM, cette vaccination peut être réalisée avec Nimenrix® ou Menveo® avec un schéma à une dose. Un rappel doit être effectué tous les 5 ans chez les personnes qui continueront de recevoir ce traitement.
- Que les personnes traitées par Aspaveli® soient systématiquement vaccinées ou à jour vis-à-vis de la vaccination contre les infections à méningocoques B. Compte tenu de l'âge pour

lequel le produit a reçu une AMM cette vaccination peut être réalisée avec le vaccin Bexsero® ou le vaccin Trumenba® selon le schéma de l'AMM. Un rappel doit être effectué à 5 ans chez les personnes qui continueront de recevoir ce traitement. La poursuite de ce schéma vaccinal se fera en fonction des recommandations du calendrier des vaccinations en cours.

- Que les personnes traitées par Aspaveli® soient vaccinées ou à jour de leur vaccination contre *Haemophilus influenzae* de type b. Cette vaccination comporte une seule dose de vaccin monovalent.
- Que les personnes traitées par Aspaveli® soient vaccinées ou à jour de leur vaccination contre le pneumocoque selon les recommandations du calendrier vaccinal chez les personnes à risque. La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar13®) est complétée par une dose de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent (Pneumovax®). Les personnes vaccinées selon le schéma Prevenar13® puis Pneumovax® reçoivent une seule dose supplémentaire de vaccin Pneumovax® après un délai d'au moins 5 ans suivant la dose précédente.
- Si un traitement immédiat est indiqué, les vaccins contre les méningocoques A, C, W, Y et B, contre le pneumocoque et *Haemophilus influenzae* de type b, devront être administrés dès que possible et le patient devra recevoir un traitement par des antibiotiques appropriés jusqu'à au moins 2 semaines après la vaccination
- Que l'entourage du patient traité par Aspaveli® soit vacciné (vaccination à jour avec rappels) contre les méningocoques A, C, W, Y et B.
- Que les recommandations ci-dessus s'appliquent également aux personnes traitées par Soliris® et Ultomiris® : les points d'actualisation par rapport à l'avis du HCSP de 2020 sont la dose de rappel à 5 ans de la vaccination contre le méningocoque B et l'indication du vaccin Trumenba® chez les patients âgés de 10 ans et plus.
- Qu'une surveillance spécifique des manifestations de la maladie traitée (et notamment de l'hémolyse) soit effectuée dans les 2 semaines suivant chacune des vaccinations.

Le HCSP rappelle en outre que les vaccinations contre les IIM ACWY et B, vis à vis de *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* chez ces personnes et la vaccination contre les méningocoques ACWY et B pour leur entourage sont prises en charge par l'assurance-maladie dans ce contexte.

Antibioprophylaxie des infections invasives à germes encapsulés

- Que l'antibioprophylaxie soit prescrite selon les mêmes modalités que celles recommandées pour Soliris® et Ultomiris® dans l'avis du HCSP de 2020 [1] (<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=959>) :
 - Pénicilline V
Chez l'adulte : 2 millions d'unités internationales/jour, en 2 prises quotidiennes ;
Chez l'enfant :
 - jusqu'à 10 kg : 100 000 unités internationales/kg/jour, en 2 prises quotidiennes,
 - de 10 kg à 40 kg : 50 000 unités internationales/kg/jour, en 2 prises quotidiennes, sans dépasser 2 millions d'unités internationales par jour.
 - En cas d'allergie prouvée (avis allergologue si besoin) à la pénicilline, un traitement par macrolide sera prescrit, le cas échéant après avis d'un expert.

- Que l'antibioprophylaxie soit prescrite lorsque le traitement par inhibiteur du complément est débuté sans délai (avant que les schémas de vaccination soient débutés ou complétés) et soit poursuivie au moins jusqu'à 14 jours après l'administration des schémas de primo-vaccination ou des doses de rappel)
- Que si une antibioprophylaxie est prescrite pendant toute la durée du traitement, elle soit poursuivie, en cas d'arrêt du traitement, 40 jours, 60 jours ou 8 mois après l'arrêt du traitement, respectivement pour Aspaveli®, Soliris® et Ultomiris®.
- Que la pertinence d'une antibioprophylaxie prolongée fasse l'objet d'une réévaluation intégrant l'expérience et les données acquises dans la prévention des infections invasives à bactéries encapsulées dans d'autres situations (sujets splénectomisés, drépanocytaires).

Information des patients

- Que l'information des patients traités par Aspaveli® sur le risque d'infection bactérienne invasive soit identique à celle donnée aux patients sous anti-C5.
- Que les patients sous traitement inhibiteur du complément soient informés des bénéfices et des risques liés à ce traitement, des signes et symptômes d'infection bactérienne invasive qui peut survenir même après vaccination et sous antibioprophylaxie, ainsi que de la conduite à tenir pour leur prise en charge immédiate s'ils surviennent. Il convient de s'assurer qu'ils ont bien pris connaissance des informations mentionnées dans la notice des médicaments et qu'ils reçoivent un guide d'information patient et une carte de "surveillance patient".
- Dans la mesure où l'information contenue dans l'AMM de ces inhibiteurs des facteurs du complément est susceptible d'évoluer, de s'assurer, au moment de la prescription, du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Pour toute information concernant les médicaments, il convient de se référer au site internet de l'ANSM, accessible à l'adresse suivante : <https://www.ansm.sante.fr/>

Et lire aussi l'information sur les documents de réduction du risque concernant Ultomiris et Soliris: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1#paragraph_139517](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1#paragraph_139517)

Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de leur prescription, du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses. Il faut se référer à l'information disponible sur la Base de données publique des médicaments, accessible à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique validé le 01/04/2022 par la commission spécialisée maladies infectieuses et maladies émergentes du Haut Conseil de la santé publique, 12 membres présents sur 21 membres qualifiés, aucun conflit d'intérêts signalé, 12 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 13 novembre 2020 relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques chez les patients traités par ravulizumab et par éculizumab [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=959>
2. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. *Vaccine*. 18 mars 2005;23(17-18):2222-7.
3. Ladhani SN, Campbell H, Lucidarme J, Gray S, Parikh S, Willerton L, et al. Invasive meningococcal disease in patients with complement deficiencies: a case series (2008-2017). *BMC Infect Dis*. 14 juin 2019;19(1):522.
4. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*. juill 1991;4(3):359-95.
5. El Sissy C, Rosain J, Vieira-Martins P, Bordereau P, Gruber A, Devriese M, et al. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort With Total and Sub-total Complement Deficiencies. *Front Immunol*. 2019;10:1936.
6. Rosain J, Hong E, Fieschi C, Martins PV, El Sissy C, Deghmane A-E, et al. Strains Responsible for Invasive Meningococcal Disease in Patients With Terminal Complement Pathway Deficiencies. *J Infect Dis*. 15 2017;215(8):1331-8.
7. Martín-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Marti MC, et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. *Pediatrics*. sept 2018;142(3):e20174250.
8. Struijk GH, Bouts AHM, Rijkers GT, Kuin E a. C, ten Berge IJM, Bemelman FJ. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2013;13(3):819-20.
9. Parikh SR, Lucidarme J, Bingham C, Warwicker P, Goodship T, Borrow R, et al. Meningococcal B Vaccine Failure With a Penicillin-Resistant Strain in a Young Adult on Long-Term Eculizumab. *Pediatrics*. sept 2017;140(3).
10. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*. 1 janv 2014;5(1):98-126.
11. Food and Drug administration (FDA). Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Briefing Document for Soliris®(eculizumab) [Internet]. Disponible sur: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404151101/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM423031.pdf>
12. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 14 juill 2017;66(27):734-7.
13. Socié G, Caby-Tosi M-P, Marantz JL, Cole A, Bedrosian CL, Gasteyger C, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol*. avr 2019;185(2):297-310.

14. Matsumura Y. Risk Analysis of Eculizumab-Related Meningococcal Disease in Japan Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Drug Healthc Patient Saf.* 10 nov 2020;12:207-15.
15. Ali YM, Lynch NJ, Haleem KS, Fujita T, Endo Y, Hansen S, et al. The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(7):e1002793.
16. Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 - The « Swiss Army Knife » of innate immunity and host defense. *Immunol Rev.* nov 2016;274(1):33-58.
17. Brodzski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* mai 2020;40(4):576-91.
18. Yuste J, Sen A, Truedsson L, Jönsson G, Tay L-S, Hyams C, et al. Impaired opsonization with C3b and phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* in sera from subjects with defects in the classical complement pathway. *Infect Immun.* août 2008;76(8):3761-70.
19. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* oct 2010;23(4):740-80.
20. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *Am J Hematol.* nov 2020;95(11):1334-43.
21. Belkacem N, Hong E, Antunes A, Terrade A, Deghmane A-E, Taha M-K. Use of Animal Models To Support Revising Meningococcal Breakpoints of β -Lactams. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4023-7.
22. Jorgensen JH, Crawford SA, Fiebelkorn KR. Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. *J Clin Microbiol.* juill 2005;43(7):3162-71.
23. Batah J, Varon E. Rapport d'activité 2020, Épidémiologie 2018-2019. Centre National de Référence des Pneumocoques. Disponible sur: <https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/46-2020-epidemiologie-2018-2019/file>
24. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_300421.pdf
25. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérogroupe B et la place de TRUMENBA® [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066917/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-trumenba
26. Haut Conseil de la santé publique. Rapport : Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2^e édition. Décembre 2014. [Internet]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
27. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérogroupe B et la place de BEXSERO® [Internet]. Haute Autorité de

Santé. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066921/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero

28. NHS, hôpitaux universitaires de Bristol. Eculizumab: prescribing & administration [Internet]. Disponible sur: https://foi.avon.nhs.uk/Download.aspx?r=1&did=23043&f=Eculizumab%20Prescribing%20And%20Administration-4_1.pdf

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

le 9 février 2022

Monsieur le Président,
Madame, Monsieur,

Je me permets de vous solliciter au sujet de la **vaccination et de l'antibioprophylaxie des infections invasives à méningocoques des patients traités par ASPAVELI® (pegcétacoplan)**.

Ce médicament a obtenu une AMM européenne le 14 décembre dernier dans l'indication suivante : patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et anémiques malgré un traitement d'au moins 3 mois par inhibiteur du C5. Une demande d'accès précoce post AMM a été approuvée aujourd'hui en Commission de la Transparence.

Dans ce contexte, une mise à jour de votre avis du 13 novembre 2020 relatif à « la prophylaxie des infections invasives à méningocoques chez les patients traités par ravulizumab et par éculizumab » apparaît nécessaire afin d'y intégrer la spécialité ASPAVELI® pour appuyer la nécessité de mettre en place une prophylaxie des infections bactériennes telle que recommandée dans le RCP de cette spécialité (cf. infra)

Restant à votre disposition pour tout complément, je vous remercie par avance de bien vouloir procéder à l'actualisation de cet avis **d'ici le 1^{er} avril**.

Sincères salutations,

Dr Grégory EMERY

Directeur général adjoint de la santé

Ministère des solidarités et de la santé
14, avenue Duquesne – 75007 Paris

www.solidarites-sante.gouv.fr



Direction générale
de la santé

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Christophe BURUCOA, HCSP, Cs MIME

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME

Daniel FLORET, HAS

Marie GADEYNE, ANSM

Bruno HOEN (HCSP, Cs MIME) pilote du groupe de travail

Jean-Daniel LELIEVRE, CHU Mondor, immunologie clinique

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME, copilote du groupe de travail

Isabelle PELLANNE, ANSM

Muhammed-Kheir TAHA, CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*

Emmanuelle VARON, CNR des pneumocoques

Soizic VARET, ANSM

SG-HCSP

Sylvie FLOREANI, coordinatrice Cs MIME

Annexe 3 : tableaux comparatifs de la fréquence des infections à *Neisseria* sp., *Streptococcus pneumoniae*, et *Haemophilus influenzae* chez les patients présentant un déficit en facteurs du complément

Tableau 1 : Comparaison de la fréquence des infections à *Neisseria* sp., *Streptococcus pneumoniae*, et *Haemophilus influenzae* chez les patients présentant un déficit en facteurs du complément. (Tableau adapté de la référence [4]).

Facteurs du complément touchés par les déficits (N°)	Nombre des patients et (%)		
	<i>Neisseria</i> sp.	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
C1, C4, C2 (161)	9 (5,6)	20 (12,4)	8 (5)
C3, I, H (46)	17 (37)	12 (26)	2 (4,4)
P, D (57)	25 (44)	2 (3,5)	2 (3,5)
C5-9 (267)	151 (57)	2 (0,8)	0 (0)
Total (531)	202 (38)	36 (6,8)	12 (2,3)

Tableau 2 : Comparaison de la fréquence des infections à *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, ou autres chez les patients présentant un déficit en facteurs du complément. (Tableau adapté de la référence [5]).

Déficits en facteurs du complément (N)	Nombre des patients (%)		
	<i>N. meningitidis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Autres
C1, C2 (27)	2 (7)	15 (55)	10 (37)
C3, I, H (17)	2 (12)	8 (47)	7 (41)
P, D (12)	12 (100)	0	0
C5-9 (100)	97 (97)	0	3 (3)
Total (156)	113	23	20

Annexe 4 : Prévalence des souches invasives de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) selon l'âge en fonction du groupe de sérotypes en France en 2019 (d'après Batah 2020 [23]).

Souches invasives (% PSDP)	Groupe de sérotypes			Total
	PCV13	PPV23nonPCV13	Non vaccinaux	
Tous âges	266 (32,3 %)	508 (5,5 %)	350 (50,9 %)	1124 (26,0 %)
15-64 ans	78 (34,6 %)	198 (4,5 %)	77 (49,4 %)	353 (21,0 %)
> 64 ans	146 (29,5 %)	194 (4,6 %)	150 (41,3 %)	490 (23,3 %)

PCV13 : sérotypes couverts par le vaccin conjugué 13-valent : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A

PPV23 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 2, 3, 5, 7F, 19A, 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 9N, 17F, 20.

PPV23 non PCV13 : 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 9N, 17F, 20

Non vaccinaux : sérotypes couverts ni par le PCV13, ni par le PPV23.

Avis produit par le HCSP

Le 01/04/2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr