HAL
open science

Prevenar®, vaccin antipneumococcique : lancement le 4 avril 2001

Priscille Touraine

To cite this version:

Priscille Touraine. Prevenar®, vaccin antipneumococcique : lancement le 4 avril 2001. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01468159

HAL Id: dumas-01468159

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01468159v1

Submitted on 15 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M GRENOBLE
D 115 074000 5

2e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

n° 7071

Année : 2001

PREVENAR® VACCIN ANTIPNEUMOCOCCIQUE : LANCEMENT LE 4 AVRIL 2001

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

PRISCILLE TOURAINE
[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le : 21 décembre 2001

Devant le jury composé de

Président du jury : Mme le Pr. M. Deletraz Delporte

Membres :
Mr le Pr. J. Croizé
Mr E. Brudieu
Melle G. Coutelin

BIBLIOTHEQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MEDECINE-PHARMACIE

Je tiens à remercier tous les membres qui ont fait partie du jury de ma thèse et qui ont pris la patience de s'intéresser à ce sujet qui me tenait à cœur.

Et je remercie tout particulièrement le Professeur Jacques Croizé, le spécialiste du Pneumocoque, qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et à Martine Deletraz Delporte qui a su m'aider et me guider dans mes choix de carrières Marketing.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté	M. le Professeur P. DEMENGE
Vice Doyen	M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	*Josette*	*Chimie Analytique*
BAKRI	*Abdelaziz*	*Pharmacie Galènique*
BENOIT-GUYOD	*Jean-Louis*	*Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie*
CALOP	*Jean*	*Pharmacie Clinique et Bio-technique*
CUSSAC	*Max*	*Chimie Thérapeutique*
DECOUT	*Jean-Luc*	*Chimie Générale*
DEMENGE	*Pierre*	*Physiologie/Pharmacologie*
DROUET	*Emmanuel*	*Microbiologie-Immunologie*
FAVIER	*Alain*	*Biochimie*
GOULON	*Chantal*	*Physique-Pharmacie*
GRILLOT	*Renée*	*Parasitologie*
MARIOTTE	*Anne-Marie*	*Pharmacognosie*
RIBUOT	*Christophe*	*Physiologie-Pharmacologie*
ROUSSEL	*Anne-Marie*	*Biochimie*
SEIGLE-MURANDI	*Françoise*	*Botanique et Cryptogamie*
STEIMAN	*Régine*	*Biologie Cellulaire*
WOUESSIDJEWE	*Denis*	*Pharmacie Galénique*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté	M. le Professeur P. DEMENGE
Vice Doyen	M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	*Delphine*	*Parasitologie*
ALLENET	*Benoit*	*Pharmacie Clinique*
BARTOLI	*Marie-Hélène*	*Pharmacie Clinique et Biotech.*
BOUMENDJEL	*Ahcène*	*Pharmacognosie*
BURMEISTER	*Wilheim*	*Physique*
CARON	*Cécile*	*Biologie Moléculaire*
CHARLON	*Claude*	*Chimie Pharmacie*
DELETRAZ	*Martine*	*Droit Economie pharmaceutique*
DIJOUX-FRANCA	*M.-Geneviève*	*Pharmacognosie*
DURMORT-MEUNIER	*Claire*	*Virologie moléculaire structur*
ESNAULT	*Danielle*	*Chimie Analytique*
FAURE	*Patrice*	*Biochimie C*
FAURE-JOYEUX	*Marie*	*Physiologie-Pharmacologie.*
FOUCAUD-GAMEN	*Jacqueline*	*Bactériologie-Virologie.*
GEZE	*Annabelle*	*Pharmacotechnie Galénique*
GILLY	*Catherine*	*Chimie Thérapeutique*
GUIRAUD	*Pascale*	*Biologie cellulaire*
GROSSET	*Catherine*	*Chimie analytique*
HININGER-FAVIER	*Isabelle*	*LBSO-Biochimie C*
KRIVOBOK	*Serge*	*Botanique-Cryptogamie*
MORAND	*Jean-Marc*	*Chimie thérapeutique*
NICOLLE	*Edwige*	*Chimie organique*
PERA	*Marie-Hélène*	*Chimie organique*
PEYRIN	*Eric*	*Chimie Analytique Alimentaire*
PINEL	*Claudine*	*Parasitologie*
RAVEL	*Anne*	*Chimie Analytique*
RIBUOT	*Diane*	*Physio. Pharmaco*
RICHARD	*Jean-Michel*	*Chimie Toxico-Ecotoxicologie*
RIONDEL	*Jacqueline*	*Physiologie Pharmacologie*
TAILLANDIER	*Georges*	*Chimie organique*
VILLEMAIN	*Danièle*	*Physique Pharmacie*
VILLET	*Annick*	*Chimie analytique*

Prevenar® vaccin antipneumococcique : Lancement le 4 avril 2001

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 4

PREVENAR® 5

I. EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES INVASIVES A PNEUMOCOQUE EN FRANCE. 6

II.1. Les Méningites 6
II.2. Les Bacteriémies 7
II.3. Les Pneumonies bactériémiques 8
II.4. Autres bénéfices cliniques (maladies non invasives) 8

III. UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE EN FRANCE : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE. 10

IV. DIFFERENCE ENTRE UN VACCIN ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUE ET NON CONJUGUE[7].14

V. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT 15

V.1. Principes actifs 15
V.2. Originalité 15
V.3. Médicament générique 16
V.4. Propriétés pharmacodynamiques (notamment mécanisme d'action) 16
V.5. Pharmacocinétique 18
V.6. Indications thérapeutiques, posologie et mode d'administration 18
V.7. Conditions de prescription et délivrance 18
V.8. Contre-indications 18
V.9. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi 19
V.10. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction 20
V.11. Grossesse et allaitement 20
V.12. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines 20
V.13. Effets indésirables 20
V.14. Surdosage 21

VI. ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES ET DES DONNEES COMPARATIVES 22

VI.1. Résultats d'immunogénicité[56]. 22
- *Evaluation de l'immunogénicité de Prevenar®* 22
- *Evaluation de l'immunogénicité des vaccins simultanément administrés* 24

VI.2. Résultats des essais d'efficacité dans les infections invasives[54] 26
- *Résultats de l'essai Américain réalisé en Californie du Nord[54]* 27

VI.3. Evaluation de la tolérance de Prevenar® 29
- *Réactions locales* 29
- *Réactions générales* 31

VI.4. Autres données cliniques 34
- *Protection contre les pneumonies* 34
- *Protection contre les otites moyennes aiguës (OMA)* 34

LE LANCEMENT DE PREVENAR® 39

I. LE GROUPE AHPC DANS LE MONDE 40

I.1. Introduction : 40
I.2. La haute technologie pharmaceutique 41

II. LES ACTIVITES DU GROUPE AHPC EN FRANCE 41

II.1. Wyeth-Lederlé et Sodilac 41

II.2. Whitehall : médicaments à vocation d'auto-médication 43
II.3. Fort Dodge Santé Animale 43
III. WYETH-LEDERLE EN FRANCE 44
IV. LE LANCEMENT D'UN PRODUIT : 46
V. PREVENAR® AUX USA : 47
VI. MARCHE DES VACCINS 48
VI.1 Le monde des vaccins en France 48
Calendrier des vaccinations : BEH 27/2000 en annexe 48
Le comité technique de vaccination : 49
Historique du calendrier vaccinal français 50
Aujourd'hui dans quel contexte arrivons-nous ? 51
VI.2 Le marché des vaccins : 52
Analyse du marché des vaccins en France 52
Le marché du pneumo 23 54
VI.3 Le marché antibios en France. 55
VII. SWOT 56
VIII. POSITIONNEMENT : 56
IX. FACTEURS CLES DE SUCCES : 56
X. OBJECTIFS QUALITATIFS: 57
XI. STRATEGIE 58
XI.1 Pré-lancement : 58
XI.2 Plan de lancement : 59
XI.3 Le déroulement du lancement 61
A. La formation des équipes de VM: 61
B. La réunion de lancement: 62
C. Visite médicale: 62
D. Action d'environnement: 69
E. Documents destinés au grand public 71
F. Les actions de la visite médicale: RIM 71
CONCLUSION 72
REFERENCES 73

INTRODUCTION

La gravité et le nombre des infections invasives à pneumocoque chez le nourrisson et le jeune enfant en font, en France, un enjeu de santé majeur.

On compte en effet chaque année pour les enfants de moins de 5 ans, 150 à 180 méningites, dont 15 à 18 mortelles, et 45 à 60 entraînant des séquelles neurologiques et/ou auditives graves.[1]

Le pneumocoque est aussi à l'origine d'autres infections invasives entraînant, chaque année, plus d'un millier de cas de bactériémies et de pneumonies bactériémiques. Ces infections invasives augmentent régulièrement de plus de 4% par an depuis plus de 6 ans.[2]

De plus il est responsable de plusieurs centaines de milliers d'otites moyennes aiguës (OMA), soit un tiers des otites bactériennes et une proportion plus grande encore des otites traînantes et récidivantes.[53]

L'enjeu de santé que constitue pour la France ces infections est encore accru par le niveau, spécialement élevé et en croissance forte et régulière, de la **résistance de nombreux sérotypes de pneumocoque aux antibiotiques**, pour l'ensemble des infections pneumococciques.[21]

La mise sur le marché, par **WYETH LEDERLE** de **Prevenar®** est donc un changement important dans la stratégie thérapeutique.

Prevenar® est en effet le premier vaccin anti-pneumococcique efficace chez les enfants de 2 à 24 mois contre 7 sérotypes de pneumocoques qui sont parmi les plus fréquemment mis en cause dans les infections invasives potentiellement très graves que sont les méningites, les septicémies, les bactériémies et les pneumonies bactériémiques.[7]

Prevenar® a démontré une efficacité remarquable (97%) sur la prévention de ces infections invasives.[54]

Les résultats des études réalisées sur 20 000 jeunes enfants, et la vaccination massive (plus de 12 millions de doses) réalisée depuis un an aux U.S.A. ont confirmé l'excellente tolérance de **Prevenar®** .[60]

Outre une contribution majeure à la prévention des infections invasives à pneumocoque, **Prevenar®** est susceptible d'apporter un bénéfice de santé publique complémentaire déterminant.

Si la prévention des infections invasives à pneumocoques constitue bien la seule indication de la vaccination , l'immunité induite par **Prevenar®** peut offrir, de fait, à la population vaccinée les bénéfices cliniques additionnels que sont la réduction de l'incidence des pneumonies et des otites moyennes aiguës (OMA), avec une couverture préférentielle sur les souches résistantes.[55]

Prevenar®

I. EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES INVASIVES A PNEUMOCOQUE EN FRANCE.

II.1. Les Méningites

Description de la maladie, gravité et facteurs pronostiques :

Sur près de 200 méningites à pneumocoques observées chaque année chez l'enfant de moins de 16 ans en France, une majorité l'est chez le nourrisson et le jeune enfant.[1]

L'âge médian de survenue est de un an. Dans la grande majorité des cas, l'enfant n'a pas d'antécédent particulier. C'est à l'interrogatoire ou à l'examen clinique qu'il est fréquemment trouvé une otite associée, parfois une sinusite ou une pneumopathie, et, plus rarement, une brèche ostéo-méningée[1].

La méningite à pneumocoque est une maladie grave entraînant le **décès une fois sur dix**[1,9], et des **séquelles** neurologiques et/ou auditives **près d'une fois sur trois.**

Tableau 1 : Données générales, cliniques ; morbidité, mortalité

Données générales, cliniques ; morbidité, mortalité

N. CAS	T 327	1993 121	1994 90	1995 116
Age moyen (médiane) en années	3.6 (1)	3.8 (1)	3.6 (1)	3.4 (1)
sex ratio (M/F)	1.4	1.4	1.5	1.4
Immunosuppression %	2.5	6	1	1
Splénectomie %	< 1	0	1	1
Brèche méningée %	11	10	11	12
Antibiotiques préalables %	39	37	48	45
Troubles de la conscience %	60	50	64	67
Convulsions %	24	20	24	30
Signes neurologiques en foyer %	10.5	12	7	13
Réanimation % (nb moyenne jours)	38.7 (6)	40 (6,5)	36 (7)	48 (6)
Séquelles cumulées %	29	28	29	29
. Neurologiques %	15	12	13	20
. Auditives %	22	24	18	20
Décès % (n)	8 (27)	6 (7)	8 (7)	11 (13)

D'après Olivier C. et al [9]

Les éléments de mauvais pronostic sont[4] :

- le retard de mise en route d'un traitement bactéricide,
- le jeune âge (nourrisson),
- la gravité du tableau neurologique initial,
- une immunosuppression ou une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Les complications neurologiques tardives sont[4] :

- une surdité de perception et une atteinte de l'oreille interne habituellement définitive. Les méningites à pneumocoques constituent la première cause de surdité acquise chez l'enfant.[5]
- des comitialités généralement à distance,
- des retards psychomoteurs et intellectuels,
- des déficits moteurs (hémiplégie, monoplégie, paralysie des paires crâniennes), transitoires ou définitifs.

Le décès et les séquelles dépendent de la sévérité initiale de la maladie et leur fréquence reste stable, malgré l'efficacité des traitements systématiquement pratiqués depuis la conférence de consensus de 1996 sur le traitement des méningites bactériennes communautaires.[34]

II.2. Les Bacteriémies

Description de la maladie, gravité et facteurs pronostiques :

C'est la présence de pneumocoque dans le sang (décelée par hémoculture).

Les conséquences de la bactériémie sont potentiellement graves puisqu'il existe un risque de localisations secondaires infectieuses, notamment méningées, lorsque l'inoculum bactérien est élevé.[8]

Steptococcus pneumoniae est l'étiologie prédominante des bactériémies chez l'enfant et représente plus de 50% des germes retrouvés.[10]

Le pic de fréquence se situe entre 6 et 24 mois.[9]

La prédominance masculine est un facteur également retrouvé comme dans les méningites.[9]

Le tableau clinique initial est généralement sévère avec une fièvre souvent élevée et prolongée.[9]

Un foyer infectieux est trouvé dans la moitié des cas (ORL, bronchopulmonaire) et on parle de bactériémie occulte dans l'autre moitié.[9]

Différents auteurs considèrent que 4% des enfants âgés de 6 à 24 mois présentant une fièvre à plus de 39°C, sans signes de localisation, correspondent à une bactériémie occulte.[9]

La probabilité d'une bactériémie à *H.Influenzae* type B est désormais extrêmement réduite depuis la vaccination. Le risque dominant est le pneumocoque. [9]

Dans ce cas, une diminution de sensibilité du pneumocoque à la pénicilline est observée plus d'une fois sur deux.[9]

Ces bactériémies occultes liées à *S. pneumoniae* évoluent vers une résolution spontanée dans 30 à 40 % des cas, une fièvre et une bactériémie persistante dans 30% des cas, une méningite dans 5 à 10 % des cas et , une autre localisation bactérienne dans 10 à 15 % des cas.[9]

Tableau 2 : Place de *S. pneumoniae* dans les bactériémies et septicémies communautaires du nourrisson et de l'enfant[9,10].

• Première place : > 50% des germes retrouvés
• Fréquence des bactériémies occultes (environ 50%)
• Près de 4% des épisodes fébriles isolés chez le nourrisson, lorsque la fièvre est supérieure à 39°C.
• Fréquence des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (près de 50%)

II.3. Les Pneumonies bactériémiques

Le pneumocoque est majoritairement responsable des pneumonies qui surviennent au cours des deux premières années de vie, qu'il s'agisse d'une infection primitive ou de la surinfection d'une atteinte virale. C'est aussi la première cause d'hospitalisation pour pneumonie bactérienne chez l'enfant.[12]

Les pneumonies à pneumocoque s'accompagnent de bactériémies dans environ 10% des cas et une étude du Centre National de Référence du Pneumocoque menée sur plus de 100 pneumonies avec hémocultures positives montre qu'elles sont les plus fréquentes entre 12 et 18 mois et vers 4 ans.[13] Sur ce même effectif, la fréquence de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a régulièrement progressé de 25 à 34 % entre 1992 et 1995. Sur ces 34% de souches de sensibilité diminuée, trois quarts d'entre elles présentent un haut niveau de résistance.[14]

II.4. Autres bénéfices cliniques (maladies non invasives)

Prévention des Otites Moyennes Aiguës à pneumocoque

Description de la maladie, gravité et facteurs pronostiques :

C'est l'infection la plus fréquemment causée par *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant[17].

On estime qu'un tiers des otites moyennes bactériennes sont dues au pneumocoque[16,17,18], l'autre germe prédominant étant *Haemophilus influenzae*.

Les otites moyennes aiguës sont à l'origine d'un certain nombre de complications :

- des complications aiguës loco-régionales (mastoïdite) ou à distance (méningite...) ;
- des complications chroniques dont la plus courante est l'otite séro-muqueuse qui entraîne généralement une surdité de transmission d'intensité variable (de 20 à 40 dB), dont le retentissement sur le développement du langage et sur les performances scolaires sont connues.[16]

Lorsque l'évolution est prolongée et préoccupante (hypoacousie invalidante, otites moyennes aiguës multi-récidivantes) il est proposé une adénoïdectomie et/ou la mise en place d'aérateurs transtympaniques. A titre indicatif, plus de 30 000 aérateurs transtympaniques sont posés en France chaque année chez les jeunes enfants.[20]

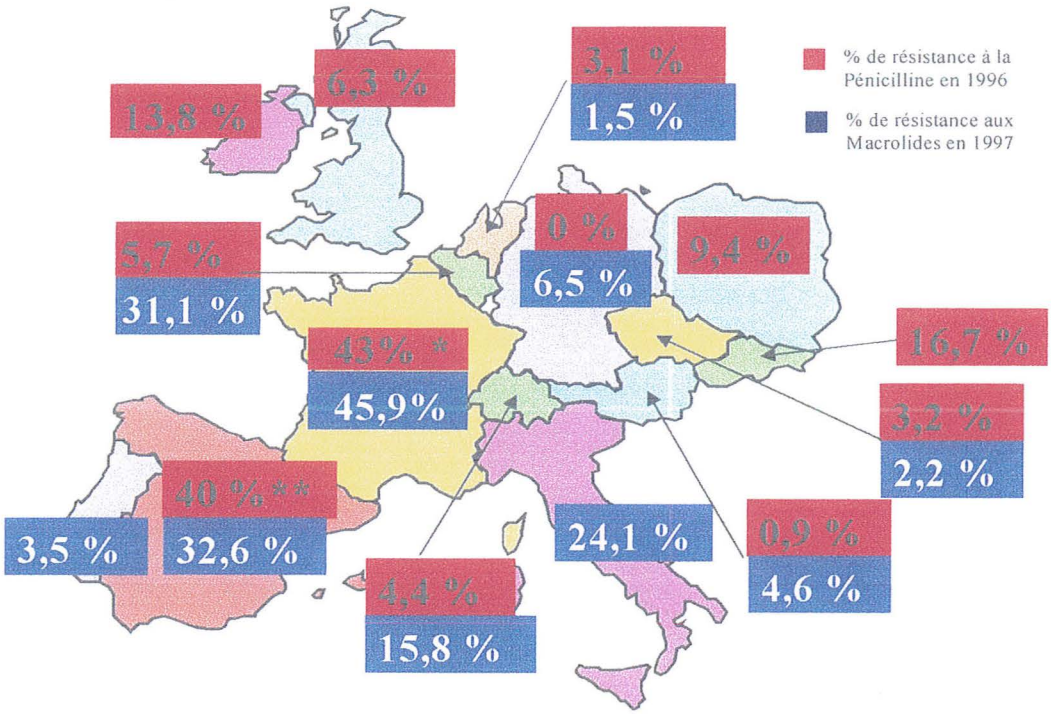
Sachant que l'on compte chaque année 3,5 millions de consultations de ville pour OMA chez les enfants de moins de 5 ans[19], et sur la base d'une origine pneumococcique dans 30% des cas, on peut considérer que le pneumocoque est responsable d'environ un million de consultations chez les enfants de moins de 5 ans, dont la moitié chez les moins de 2 ans.

III. UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE EN FRANCE : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE.

La France est le pays qui, en Europe, est le plus touché par la résistance aux antibiotiques du pneumocoque (Figure 1).

La fréquence des souches du pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline dépasse aujourd'hui **70%** pour les infections non invasives (otites moyennes aiguës) et **40%** pour les infections invasives (méningites, bactériémies, septicémies)[21].

Figure 1 : Carte d'Europe des résistances du pneumocoque



D'après Geslin P et al [14]
Streptococcus pneumoniae: sérotypes, souches invasives et résistantes aux antibiotiques : situation actuelle en France.
La Presse Médicale 1998 ; 27 suppl 4
** D'après Fenoll A et al [52]

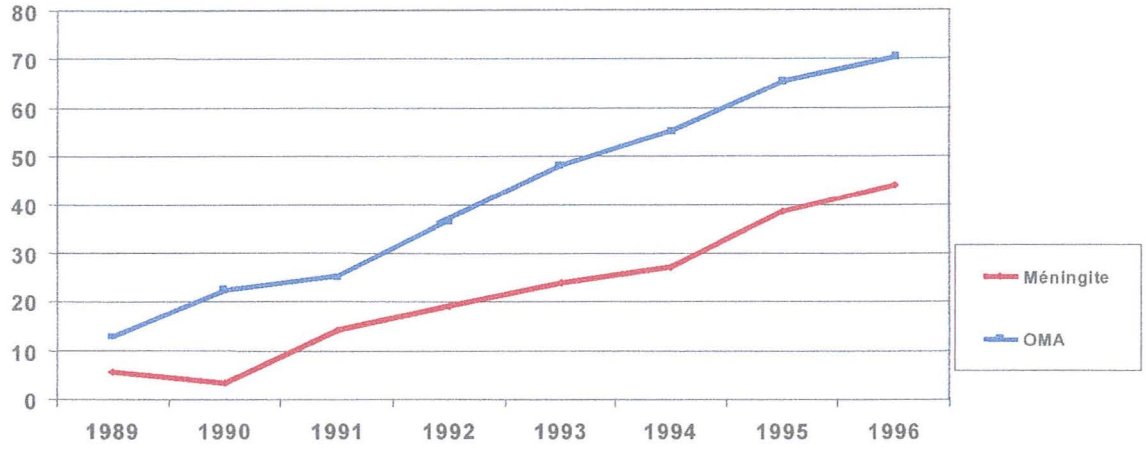
Le niveau de la résistance ne cesse également d'augmenter comme le montre le niveau de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline : **12.9%** des souches étaient de haut niveau de résistance en **1988**, **50.3%** en **1991** et **62.5%** en **1996**[21].

Enfin, le pneumocoque devient de plus en plus « multirésistant ». En 1996, 74% des souches résistantes à la pénicilline l'étaient également à l'érythromycine[22].

B.U. GRENOBLE

Situation de l'antibiorésistance par pathologie (Figure 2, Figure 3, Figure 3).

Figure 2 : Augmentation de la résistance *de S. pneumonia* à la pénicilline (% de souches résistantes ou de sensibilité diminuée)



D'après Geslin P et al[21]

Les souches de pneumocoques prélevées dans le cadre d'otites moyennes aiguës chez des enfants en France entre 1987 et 1993 ont révélé **une aggravation progressive** de la situation[23] : 6% des souches isolées en 1987 ont montré une sensibilité diminuée à la pénicilline G, comparé à 48% en 1993.

Ce qui est vrai pour les otites l'est également pour les méningites de l'enfant.

Selon le Centre National de référence des Pneumocoques[21], les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentaient 3,4 % en 1990 pour atteindre 44 % en 1996, avec pour la moitié d'entre elles un haut niveau de résistance à la pénicilline.

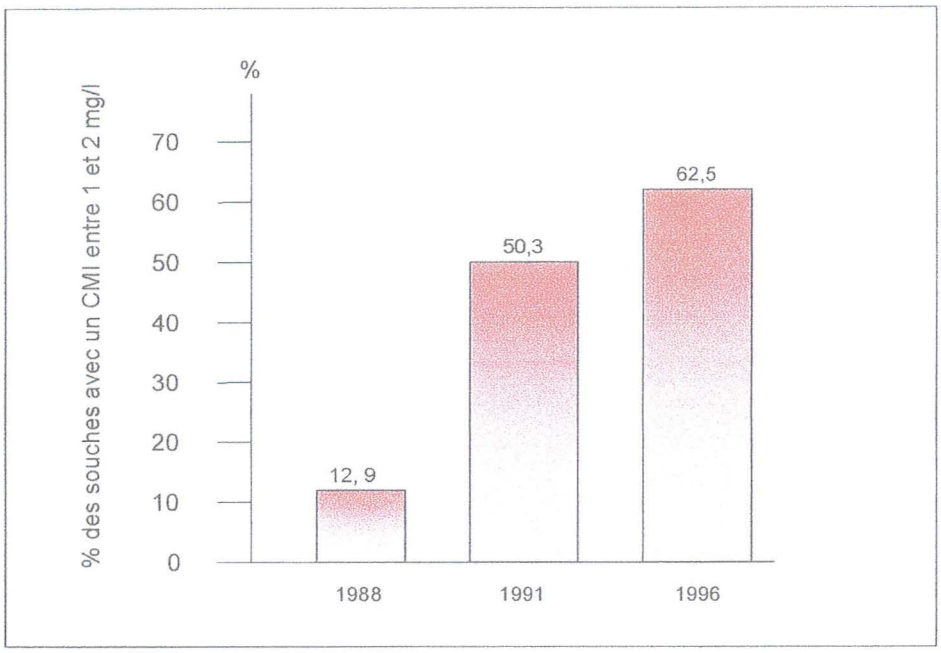
Dans tous les cas, la résistance à la pénicilline est croisée à toutes les béta-lactamines.[24]

Parmi tous les pneumocoques pénicillino-résistants identifiés, 65% étaient **multirésistants** et les sérogroupes les plus fréquemment retrouvés étaient les sérogroupes 23 (62,3%), 9 (10,8%), 14 (9,8%), 6 (6,5%) et 19 (6,5%)[24].

Le Centre National de Référence des Pneumocoques estimait qu'en 1996[22], 44% des souches étaient résistantes à la pénicilline dans les méningites (et 55,8% si on considère les souches de résistance intermédiaires), 35% dans les pneumonies et 70% dans les otites moyennes aiguës.

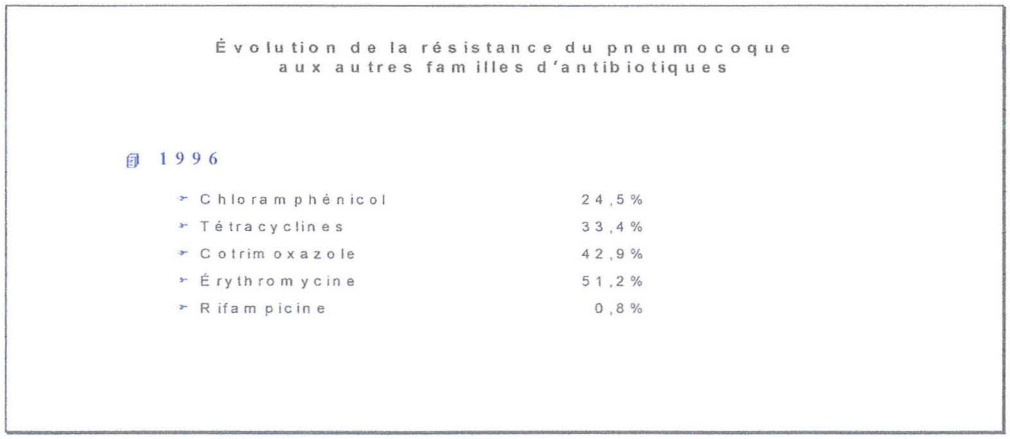
La cause de l'augmentation de l'antibiorésistance est multifactorielle.

Figure 3: Evolution de la résistance de S. Pneumoniae à la Pénicilline
Proportion des souches de Pneumocoques résistants à la Pénicilline présentant une CMI entre 1 et 2 mg/l



D'après Geslin P et al[21]

Figure 4 : Evolution de la résistance du pneumocoque aux autres familles d'antibiotiques



D'après Geslin P et al[21]

Les traitements antibiotiques itératifs et le fait d'avoir été traité récemment par des antibiotiques sont considérés comme un facteur de risque d'infection par une souche résistante.[25]

Le niveau croissant de résistance du pneumocoque aux principaux antibiotiques d'usage courant est d'autant plus préoccupant que les infections à pneumocoques sont fréquentes et potentiellement graves.

Cette situation oblige les cliniciens et microbiologistes à redéfinir régulièrement des stratégies thérapeutiques adaptées qui sont de plus en plus lourdes : augmentation des posologies, utilisation

de la voie parentérale, usage d'antibiotiques comme les céphalosporines de 3ème génération et/ou d'associations.

La maîtrise de ce problème majeur de santé publique passe par le respect du bon usage des antibiotiques et la prévention vaccinale contre les principales souches de pneumocoques résistantes aux antibiotiques.

IV. DIFFERENCE ENTRE UN VACCIN ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUE ET NON CONJUGUE[7].

Le vaccin antipneumococcique à 23 valences, polysaccharidique, thymo-indépendant, est un vaccin non-conjugué qui n'est malheureusement efficace qu'après l'âge de 2 ans. De plus, il est peu immunogène à tous les âges de la vie pour certains sérotypes et en particulier le sérotype 23 si souvent résistant à la pénicilline. La solution de l'avenir est donc un vaccin pneumococcique conjugué.

Les remarquables résultats qui ont été obtenus sur les infections à *haemophilus b* par les vaccins conjugués, ont fait naître de grands espoirs pour le pneumocoque. En effet le couplage d'un polysacharide à une protéine dite porteuse, transforme le polysacharide thymo-indépendant en un antigène thymodépendant, immunogène chez l'enfant dès les premiers mois de la vie. Aussi, la réponse anticorps aux injections répétées provoque une élévation progressive de ceux-ci et l'effet de rappel obtenu un an après la vaccination, témoigne de l'existence d'une mémoire immunitaire.

Quelle protéine porteuse utiliser ?

Lors de la mise au point du vaccin antihaemophilus, des protéines tétaniques et diphtériques (CRM 197) se sont avérés les plus immunogènes. Pour le pneumocoque la situation est moins simple. Si l'on retrouve les protéines méningococciques (OMP), diphtériques (CRM 197) et tétaniques, il semble que suivant les sérotypes il faille conjuguer avec l'une ou avec l'autre de ces protéines.

De nombreux autres paramètres interviennent dans la composition d'un vaccin conjugué : les rapports entre les quantités de polysacharides et de protéines, le couplage direct du polysacharide et de la protéine ou l'intervention d'une troisième molécule, enfin, l'utilisation d'un polysacharide natif ou oligo-saccharidique.

Action sur le portage.

Un des principaux inconvénients du vaccin polysaccharidique est de ne pas modifier le portage pharyngé après vaccination : or, l'on sait quelle importance joue celui-ci dans la propagation des germes en particulier dans les crèches. Avec le vaccin *haemophilus b* conjugué, une diminution spectaculaire du portage est obtenue ce qui explique l'effet protecteur que les enfants exercent vis-à-vis de leur voisins non immunisés.

Pour ce qui est du vaccin pneumococcique conjugué, les résultats sont plus nuancés : dans l'étude de Dagan[37] portant sur 264 enfants, comparant un vaccin conjugué à 4 valences à un vaccin méningococcique C, il fut constaté une diminution du portage naso-pharingé du pneumocoque contenu dans le vaccin, le groupe vacciné passant de 42 à 25 % alors que le groupe contrôle augmentait de 39 à 46 %.

Dans la même étude, il est intéressant de noter que le portage global du pneumocoque n'a pas été modifié : en effet, au début de l'étude il était à 71 % et, 8 mois plus tard, il était à 65 % pour les

vaccinés et à 68 % pour les témoins. On peut donc penser que les pneumocoques non contenus dans le vaccin sont venus occuper la place des sérotypes vaccinaux éliminés.

Problèmes particuliers liés au pneumocoque.

A la différence de l'*haemophilus b* où un seul sérotype est invasif, environ 90 sérotypes de pneumocoques sont pathogènes pour l'homme et 23 sont considérés comme particulièrement pathogènes. Il pourrait paraître logique de conjuguer les 23 sérotypes du vaccin actuel : ce sont en effet, ceux les plus souvent rencontrés tant dans les infections graves que dans l'OMA de l'enfant. En fait, il s'avère impossible de conjuguer un grand nombre de sérotypes car, au delà de 10 sérotypes conjugués, la masse antigénique est telle que les réactions locales et générales sont inacceptables. Il a donc fallu effectuer un choix : ce sont les antigènes des sérotypes les plus souvent rencontrés dans les 3 grandes pathologies et les plus souvent résistants à la pénicilline qui ont été retenus..

Malheureusement, l'épidémiologie des pneumocoques est variable d'une contrée à l'autre: ainsi dans les pays développés, les sérotypes majeurs sont 6, 14, 19, 23 et, dans les pays en voie de développement, les sérotypes 1 et 5 ont une grande importance.

En pratique, pour la France, un vaccin heptavalent, contenant les sérotypes 4, 6b, 9b, 14, 18c, 19f et 23f entraînerait une couverture vaccinale théorique de 77 % pour la méningite, de 84 % pour les bactériémies et de 80 % pour l'OMA.

V. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

Informations du résumé des caractéristiques du produit (RCP)

V.1. Principes actifs

Polyoside pneumococcique sérotype 4*

Polyoside pneumococcique sérotype 6B*

Polyoside pneumococcique sérotype 9V*

Polyoside pneumococcique sérotype 14*

Oligoside pneumococcique sérotype 18C*

Polyoside pneumococcique sérotype 19F*

Polyoside pneumococcique sérotype 23F*

* Conjugué à la protéine vectrice CRM_{197} et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 mg)

V.2. Originalité

- **principe actif** : Nouveau – La conjugaison des sérotypes contenus dans **Prevenar®** à la protéine vectrice permet d'obtenir un effet immunogène et donc une activité chez le nourrisson de moins de 2 ans.

- **biologiques, chiralité** - Vaccin indiqué dans l'immunisation active des nourrissons et des jeunes enfants âgés de 2 mois à 2 ans contre les maladies invasives (comprenant bactériémie, septicémie, méningite, pneumonie bactériémique) causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de Streptococcus pneumoniae.
- **autre à préciser** - (nouvelle forme galénique - nouvelle association de principes actifs - nouveau dosage - nouveau conditionnement...).

V.3. Médicament générique

Néant.

V.4. Propriétés pharmacodynamiques (notamment mécanisme d'action)

L'efficacité contre les maladies invasives a été évaluée dans la population américaine où la couverture par les sérotypes du vaccin se situait entre 89% et 93%. En Europe, la couverture est plus faible et varie en fonction des pays : plus faible dans les pays de l'Europe du Nord et plus élevée dans les pays de l'Europe du Sud. En conséquence, **Prevenar®** couvre environ 71% à 86% des souches isolées lors de maladies pneumococciques invasives (MPI) chez les enfants européens de moins de 2 ans. Plus de 80% des souches résistantes aux antibiotiques sont couvertes par les sérotypes inclus dans le vaccin.

Efficacité contre les maladies invasives

L'efficacité contre les maladies invasives a été évaluée lors d'une étude clinique à grande échelle randomisée en double aveugle menée dans une population multiéthnique de Californie du Nord (essai Kaiser Permanente). Plus de 37 816 nourrissons ont été vaccinés entre 1995 et 1998, soit avec **Prevenar®** , soit avec un vaccin témoin (vaccin méningococcique groupe C conjugué) à l'âge de 2, 4, 6 et 12-15 mois. Au moment de l'étude, les sérotypes inclus dans le vaccin représentaient 89% des Infections Invasives à Pneumocoque. Au total, 52 cas de maladie invasive causée par un sérotype inclus dans le vaccin ont été rapportés au cours de la période de suivi en aveugle qui s'est prolongée jusqu'au 20 avril 1999. L'estimation de l'efficacité spécifique vis-à-vis des sérotypes vaccinaux était de 94% (IC 95% : [81%; 95%]) dans la population en intention de traiter et de 97% (IC 95% : [85%; 100%]) dans la population per protocole (totalement vaccinée) (40 cas). Les estimations correspondantes pour les sérogroupes vaccinaux sont de 92% (IC 95% : [79%; 98%]) pour la population en intention de traiter et de 97% (IC 95% : [85%; 100%]) pour la population totalement vaccinée.

En Europe, l'efficacité est estimée entre 65% et 79% lorsque l'on considère la couverture vaccinale des sérogroupes à l'origine de maladies invasives.

Dans l'étude Kaiser, l'efficacité était de 87% (IC 95% : [7%; 99%]) dans la prévention des pneumonies bactériémiques dues à un sérotype vaccinal de *Streptococcus Pneumoniae*.

L'efficacité a été également évaluée dans la prévention de la pneumonie (sans confirmation microbiologique du diagnostic). La réduction du risque de pneumonie clinique avec examen

radiographique anormal était estimée à 33% (IC 95% : [6%; 52%]) et celle de pneumonie clinique avec foyer radiologique à 73% (IC 95% : [36%; 90%]) dans l'analyse en intention de traiter.

Autres données cliniques

Les résultats des études cliniques sont en faveur de l'efficacité de **Prevenar®** dans la prévention de l'otite moyenne aiguë due aux sérotypes vaccinaux, même si cette efficacité est moindre que celle démontrée contre les maladies invasives. L'efficacité de **Prevenar®** dans la prévention de l'otite moyenne aiguë (OMA) a été évaluée, en tant que critère principal au cours d'une étude clinique randomisée en double aveugle chez 1 662 nourrissons finlandais, et en tant que critère secondaire dans l'étude de Californie du Nord. Dans l'étude finlandaise, l'efficacité du vaccin dans l'OMA due à un sérotype du vaccin était estimée à 57% (IC 95% : [44%; 67%]). Dans l'analyse en intention de traiter, l'efficacité du vaccin était de 54% (IC 95% : [41%; 64%]). Une augmentation de 34% des OMA dues à des sérogroupes non vaccinaux a été observée chez les enfants vaccinés. Toutefois, le bénéfice global s'est traduit par une diminution statistiquement significative (34%) de l'incidence de toutes les OMA pneumococciques.

En ce qui concerne les otites moyennes récidivantes (≥ 3 épisodes en 6 mois ou 4 en 12 mois) l'impact du vaccin s'est traduit par une diminution non statistiquement significative de 16% (IC 95% : [-6%; 35%]) au cours de l'étude finlandaise et par une diminution statistiquement significative de 9,5% (IC 95% : [3%; 15%]) au cours de l'étude de Californie du Nord.

En Californie du Nord, il y a également eu une diminution de 20% (IC 95% : [2%; 35%]) du nombre d'aérateurs tympaniques placés chez les enfants vaccinés.

Au cours de l'étude Finlandaise, l'impact du vaccin sur le nombre total d'épisodes d'OMA, quelle que soit l'étiologie, s'est traduit par une diminution non statistiquement significative de 6% (IC 95% : [-4%; 16%]) tandis qu'au cours de l'étude de Californie du Nord, l'impact du vaccin s'est traduit par une diminution statistiquement significative de 7% (IC 95% : [4%; 10%]).

Immunogénicité

Les anticorps induits par le vaccin contre le polyoside capsulaire spécifique de chaque sérotype, sont considérés comme protecteurs contre les maladies invasives. La concentration minimale protectrice en anticorps contre les maladies invasives n'a été déterminée pour aucun des sérotypes.

Une réponse sérologique significative vis-à-vis de tous les sérotypes inclus dans le vaccin a été observée après trois et quatre doses chez les nourrissons ayant reçu **Prevenar®**. La moyenne géométrique des concentrations varie selon les sérotypes. Pour tous les sérotypes, le pic de réponse à la primovaccination était observé après 3 doses, avec un effet rappel après la 4ème dose. **Prevenar®** induit des anticorps fonctionnels, mesurés par opsonophagocytose, vis-à-vis de tous les sérotypes vaccinaux à la suite de la primovaccination. La persistance à long terme d'anticorps après vaccination complète n'a pas été étudiée chez les nourrissons, ni chez les enfants plus âgés (rattrapage).

L'administration d'une dose de vaccin polysaccharidique non conjugué à l'âge de 13 mois, chez des nourrissons préalablement vaccinés par **Prevenar®**, a induit une réponse anamnestique pour chacun des 7 sérotypes vaccinaux, témoignant de la mise en place de la mémoire immunitaire.

V.5. Pharmacocinétique

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas disponible pour les vaccins.

V.6. Indications thérapeutiques, posologie et mode d'administration

Indications thérapeutiques

Immunisation active des nourrissons et des jeunes enfants âgés de 2 mois à 2 ans contre les maladies invasives (comprenant méningite, bactériémie, septicémie, pneumonie bactériémique) causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de Streptococcus pneumoniae correspondant aux antigènes présents dans **Prevenar®**.

Prevenar® doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes et de l'impact des infections à pneumocoque en fonction des zones géographiques.

Posologie et mode d'administration

Le vaccin est administré par injection intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons ou le muscle deltoïde du bras chez les jeunes enfants.

Nourrissons de moins de 6 mois : trois doses, de 0,5 ml chacune, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses.

Une quatrième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.

Enfants non vaccinés :

Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.

Enfants âgés de 12 à 23 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses.

L'utilité d'une dose de rappel à la suite de ces schémas vaccinaux n'a pas été établie.

Schémas vaccinaux :

Les schémas vaccinaux avec **Prevenar®** doivent suivre les recommandations officielles.

V.7. Conditions de prescription et délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

Prevenar® est soumis aux conditions de prescription et de délivrance de la liste I.

V.8. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, ou à l'anatoxine diphtérique.

V.9. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar doit être différée chez un enfant présentant une maladie fébrile aiguë modérée ou sévère.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Prevenar ne protège pas contre les sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* autres que ceux inclus dans le vaccin, ni contre d'autres micro-organismes causant une maladie invasive, ou une otite moyenne.

Ce vaccin ne doit pas être administré à des nourrissons ou à des enfants ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une injection intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur au risque encouru lors de l'administration.

Bien qu'une réponse en anticorps à la toxine diphtérique puisse apparaître, l'immunisation avec ce vaccin ne doit pas se substituer à la vaccination habituelle contre la diphtérie.

Les enfants ayant une fonction immunitaire altérée, suite à un traitement immunosuppresseur, à une anomalie génétique, à une infection par le VIH, ou d'une autre origine, peuvent avoir une réponse vaccinale en anticorps réduite.

Les données de tolérance et d'immunogénicité sont limitées chez les enfants drépanocytaires et ne sont pas encore disponibles chez les enfants d'autres groupes spécifiques à haut risque de maladie invasive à pneumocoque (tels que les enfants ayant un dysfonctionnement splénique congénital ou acquis, une infection par le VIH, une maladie maligne, un syndrome néphrotique). La vaccination dans les groupes à haut risque doit être envisagée au cas par cas.

L'utilisation d'un vaccin pneumococcique conjugué ne se substitue pas à celle de vaccins pneumococciques polysaccharidiques 23-valents chez les enfants d'au moins 24 mois présentant un risque accru de maladie invasive due à *Streptococcus pneumoniae* (par exemple en cas de drépanocytose, asplénie, infection par le VIH, maladie chronique ou immunosuppression). Les enfants de 24 mois et plus à haut risque, déjà vaccinés avec Prevenar doivent recevoir le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent lorsque celui-ci est recommandé. D'après des données limitées, l'intervalle entre le vaccin pneumococcique conjugué (Prevenar) et le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent ne doit pas être inférieur à 8 semaines.

Chez les enfants de 2 à 5 ans, un schéma vaccinal avec une seule dose a été suivi. Seules des données limitées sont disponibles. Un taux plus élevé de réactions locales, en particulier une sensibilité douloureuse à la pression, a été observée chez les enfants de plus de 24 mois par rapport aux nourrissons (voir section 4.8).

Un traitement antipyrétique prophylactique est recommandé :
- pour tous les enfants recevant Prevenar simultanément à un vaccin coquelucheux à germes entiers en raison d'une plus grande fréquence des réactions fébriles (voir section 4.8).
- pour les enfants ayant des antécédents de convulsions avec ou sans fièvre.

Un traitement antipyrétique doit être instauré lorsqu'il est justifié ou lorsque la fièvre excède 39°C.

Ne pas administrer Prevenar par voie intraveineuse.

V.10. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Prevenar peut être administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques conformément aux schémas de vaccination recommandés. Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents points d'injection.

La réponse immunitaire aux vaccins pédiatriques classiques co-administrés avec Prevenar en différents sites d'injection a été évaluée au cours de 7 études cliniques contrôlées. La réponse en anticorps au vaccin Hib conjugué à l'anatoxine tétanique (PRP-T), au vaccin tétanique et au vaccin Hépatite B (Hep B) a été comparable aux groupes témoins. Une réponse sérologique plus élevée au vaccin Hib et au vaccin diphtérique a été observée après la primovaccination avec le vaccin Hib conjugué à la protéine CRM. Après le rappel, en dépit d'une certaine diminution des concentrations en anticorps Hib, tous les enfants avaient des taux protecteurs. Une diminution inconstante de la réponse aux antigènes coquelucheux, de même qu'au vaccin polio inactivé (IPV), a été observée. La pertinence clinique de ces interactions est inconnue. Des résultats limités d'études en ouvert montrent une réponse acceptable au vaccin Rougeole - Oreillons - Rubéole et au vaccin varicelle. Les données sur l'utilisation en association aux vaccins hexavalents (diphtérique -, tétanique – coquelucheux acellulaire/ PRP-T/ IPV/ Hep B) ne sont pas encore disponibles. Les données relatives à l'administration concomitante aux vaccins méningococciques groupe C conjugués ne sont pas disponibles.

V.11. Grossesse et allaitement

Prevenar n'est pas destiné à l'adulte. On ne dispose pas d'information concernant l'innocuité du vaccin lors de son utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

V.12. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

V.13. Effets indésirables

La sécurité du vaccin a été évaluée au cours de différentes études cliniques contrôlées, au cours desquelles plus de 18 000 nourrissons en bonne santé (de 6 semaines à 18 mois) ont été inclus. La majorité des données de tolérance provient d'une étude d'efficacité au cours de laquelle 17 066 nourrissons ont reçu 55 352 doses de Prevenar. La tolérance du vaccin chez des enfants plus âgés non préalablement vaccinés, a également été évaluée.
Dans toutes les études, Prevenar a été administré simultanément aux vaccins pédiatriques recommandés. Une réaction au site d'injection et de la fièvre sont parmi les effets indésirables les plus communément rapportés.

Au cours des séries de primovaccination il n'a pas été observé d'augmentation des réactions locales ou systémiques après les doses successives. Un taux plus important de sensibilité douloureuse transitoire (36,5% dont 18,5% interféraient avec les mouvements) a été rapporté après administration du rappel.
Des données limitées sont disponibles chez les enfants plus âgés, chez lesquels on a observé un taux plus élevé de réactions locales, essentiellement de nature transitoire, après une dose unique. Chez

les enfants de 36 à 59 mois, une sensibilité douloureuse a été rapportée chez jusqu'à 58% des enfants, dont 20% interféraient avec les mouvements des membres.

La réactogénicité a été plus importante chez les enfants recevant simultanément un vaccin coquelucheux à germes entiers. Au cours d'une étude chez 1662 enfants, une fièvre ≥38°C a été rapportée chez 41,2% des enfants qui recevaient Prevenar simultanément au vaccin diphtérique - tétanique - coquelucheux, contre 27,9% dans le groupe témoin. Une fièvre >39°C a été rapportée chez 3,3% des enfants, contre 1,2% dans le groupe témoin.

Les réactions locales et les manifestations systémiques au cours des 2 à 3 jours après la vaccination ont été listés par système organe et par fréquence pour tous les groupes d'âge ci-après.

Très fréquents (≥ 10%) :
Troubles généraux et réactions au site d'administration :
Réactions au site d'injection (par exemple érythème, induration/tuméfaction, douleur/sensibilité)
Fièvre ≥ 38 °C, irritabilité, somnolence, sommeil agité
Troubles gastro-intestinaux :
Perte d'appétit, vomissement, diarrhée

Fréquents (≥ 1% et < 10%) :
Troubles généraux et réactions au site d'administration :
Tuméfaction et érythème > 2,4 cm
Sensibilité gênant les mouvements
Fièvre > 39 °C

Peu fréquents (≥ 0,1% et < 1%) :
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :
Rash/urticaire

Rares (≥ 0,01% et < 0,1%) :
Troubles du système nerveux :
Convulsions

Troubles généraux et réactions au site d'administration :

Episodes d'hypotonie-hyporéactivité.

V.14. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

VI. ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES ET DES DONNEES COMPARATIVES

Le développement clinique de **Prevenar®** comprend 9 études contrôlées comparatives menées chez plus de 20.000 nourrissons âgés de 2 mois au moment de la première dose de vaccin. Les résultats de ces études sont présentés dans le dossier d'A.M.M. pour lequel le Comité des Spécialités Pharmaceutiques a donné une opinion positive le 19 octobre 2000[60].

VI.1. Résultats d'immunogénicité[56].

- **Evaluation de l'immunogénicité de Prevenar®**

Avant même la réalisation des deux essais évaluant l'efficacité protectrice du vaccin, différentes études avaient permis d'établir l'efficacité de **Prevenar®** sur son immunogénicité. Les anticorps spécifiques de chacun des polyosides capsulaires sont protecteurs, justifiant que la réponse sérologique en anticorps dirigés contre le polyoside capsulaire soit le critère principal d'évaluation de la réponse immunitaire vis à vis de chaque sérotype concerné.

La concentration minimale protectrice n'a pas été formellement établie pour chaque sérotype. Cependant, un titre d'anticorps de **0.15 µg/ml** est, pour la majorité des sérotypes vaccinaux, la concentration sérique la plus discriminante entre des nourrissons vaccinés et protégés et des nourrissons témoin non vaccinés. C'est à ce seuil que le pourcentage de séroconversion se superpose au taux d'efficacité protectrice démontré contre les infections invasives. Aussi, cette concentration seuil a t'elle été utilisée pour définir les pourcentages de répondeurs.

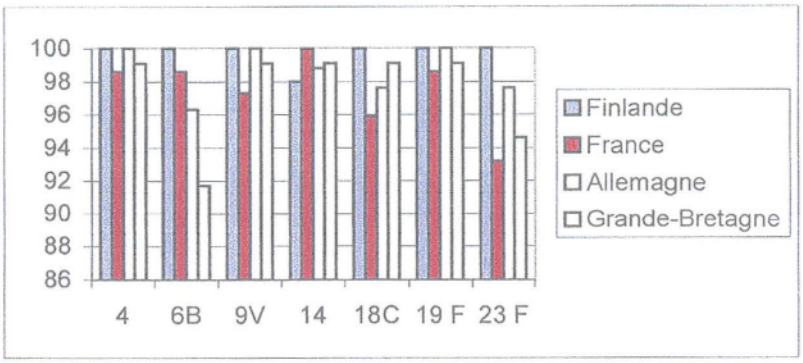
Ces études ont évalué l'immunogénicité de **Prevenar®** selon un protocole de primovaccination comprenant 3 doses, suivie d'un rappel un an plus tard. Elles ont aussi montré la bonne tolérance de **Prevenar®** lorsqu'il est administré simultanément avec les autres vaccins recommandés pour le nourrisson, et l'absence d'interférence cliniquement pertinente avec l'immunogénicité de ces derniers.

Ainsi, la tolérance et l'immunogénicité ont été évaluées chez 1205 nourrissons recrutés dans 9 études réalisées aux USA et en Europe (Allemagne, Finlande, France, Grande-Bretagne).

Dans chacune de ces études, le protocole de vaccination a toujours comporté trois doses injectées à un ou deux mois d'intervalle selon le calendrier vaccinal recommandé dans chaque pays pour le nourrisson. L'administration de **Prevenar®** était simultanée avec les autres vaccins recommandés (association vaccinale). **En effet, l'acceptabilité d'un nouveau vaccin est facilitée si ce dernier peut être introduit sans visite supplémentaire chez le médecin.**

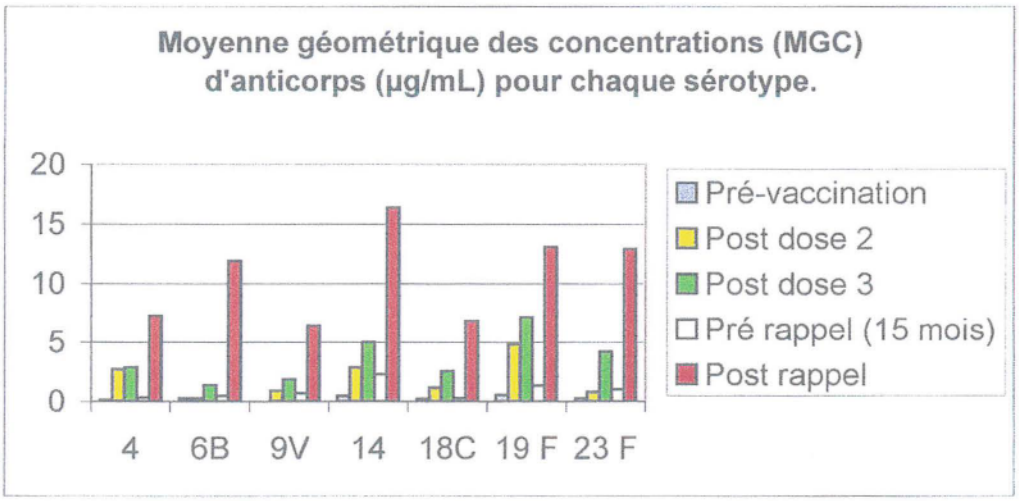
Toutes les études ont montré que le pourcentage de répondeurs variait entre 90 et 100% suivant le sérotype. Le Graphique 1 résume les données de réponse sérologique après la 3ème dose dans les études européennes.

Graphique 1: Pourcentage de répondeurs (concentration d'anticorps polysaccharide capsulaire ≥ 0.15mcg/mL) observés dans 3 études conduites chez des nourrissons européens [56]



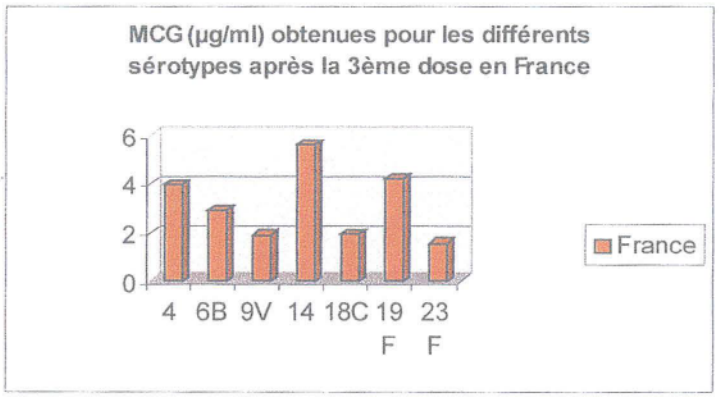
La cinétique de la réponse sérologique est variable d'un sérotype à l'autre. Une augmentation statistiquement significative de la concentration moyenne d'anticorps est obtenue dès la 2ème dose pour les sérotypes 4, 14 et 19F, mais seulement après la 3ème pour les sérotypes 6B et 23F (Graphique 2). Ces données justifient que le schéma de primovaccination comporte 3 doses de **Prevenar®**

Graphique 2 : Réponse en anticorps spécifiques de classe IgG pour chaque sérotype chez le nourrisson finlandais vacciné à l'âge de 2, 4, 6 et 15 mois[56]



Dans les essais l'ayant évaluée, l'administration d'une 4ème dose (vaccination de rappel) entraîne **une forte réponse en anticorps dont l'amplitude est très supérieure à celle suivant la primovaccination** (Graphique 2). Contrairement aux vaccins polysaccharidiques non conjugués, cette observation témoigne de la mise en place de la mémoire immunitaire par **Prevenar®**. Cette propriété laisse espérer une réponse anamnestique lors d'un contact ultérieur avec la bactérie. Comme l'expérience de la vaccination avec les vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae* type b l'a montré, il est hautement probable que l'induction de la mémoire immunitaire soit un facteur clef de la protection à long terme que l'on peut raisonnablement attendre de **Prevenar®**.

Graphique 3 : Réponse immunitaire obtenue pour les différents sérotypes de Pneumocoque après la 3ème dose en France.



Dossier d'AMM Prevenar, Oct.99 : Etude Reinert « Tolérance et immunogénicité de Prevenar administré simultanément avec Pentacoq chez le nourrisson de 2 mois ».

L'étude française suit un schéma de 2, 3, 4 mois, contrairement à celui des USA et de Finlande qui suit un schéma de 2, 4, 6 mois. Cette étude témoigne aussi d'une mémoire immunitaire après la 3ème dose de **Prevenar®** (graphique 3).

- **Evaluation de l'immunogénicité des vaccins simultanément administrés**

Le troisième objectif de certains essais de phase 2 était l'évaluation de l'immunogénicité des autres vaccins administrés simultanément dans le but de vérifier l'absence d'interférence immunologique. Les résultats concernant la réponse sérologique à chacun des antigènes contenus dans les deux vaccins actuellement enregistrés en France pour la vaccination du nourrisson sont présentés dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

Tableau 1 : Réponse sérologique (moyenne géométrique des concentrations d'anticorps (MGC) ou des titres (MGT)) 1 mois après la 3ème dose aux antigènes vaccinaux du vaccin Pentacoq chez le nourrisson recevant à 2, 3 et 4 mois les vaccins Pentacoq et Prevenar® simultanément (groupe Prevenar®) et Pentacoq seulement (groupe témoin), en France[57]

Vaccin		Anticorps		Groupe Prevenar® N = 55	Groupe Témoin N = 55
Diphthérie		Antitoxine	MGC (UI/mL)	0,38	0,29
Tétanos		Antitoxine	MGC (UI/mL)	2,9	3,84
Haemophilus influenzae type b		Anticorps PRP	MGC (µg/mL)	5,31	5,63
Bordetella pertussis		Antitoxine PT	MGC (U/mL)	58,72	76,16
		Anticorps FHA	MGC (U/mL)	19,9	17,5
		Anticorps PRN	MGC (U/mL)	12,41	15,37
Polio	**Type 1**	Anticorps neutralisant type 1	MGT	13,07	16,57
	Type 2	Anticorps neutralisant type 2	MGT	18,86	16,36
	Type 3	Anticorps neutralisant type 3	MGT	82,35	88,34

Tableau 2 :: Réponse sérologique 1 mois après la 3ème dose aux antigènes vaccinaux du vaccin Infanrix Polio Hib chez le nourrisson recevant à 3, 4 et 5 mois les vaccins Infanrix Polio Hib et Prevenar® simultanément (groupe Prevenar®) et le vaccin Infanrix Polio Hib seulement (groupe témoin) en Allemagne[59]

Vaccin		Anticorps		Groupe Prevenar® N = 83	Groupe Témoin N = 75
Diphthérie		Antitoxine	MGC (UI/mL)	1,15**	0,61
Tétanos		Antitoxine	MGC (UI/mL)	3,79	4,44
Haemophilus influenzae type b		Anticorps PRP	MGC (µg/mL)	1,68	1,94
Bordetella pertussis		Antitoxine PT	MGC (U/mL)	37,8	44,3
		Anticorps FHA	MGC (U/mL)	60,6	67,5
		Anticorps PRN	MGC (U/mL)	139*	236
Polio	**Type 1**	Anticorps neutralisant type 1	MGT	241	289
	Type 2	Anticorps neutralisant type 2	MGT	234	282
	Type 3	Anticorps neutralisant type 3	MGT	558	682

*p = 0,006

** p<0,0001

Un mois après la troisième dose, la comparaison des concentrations moyennes d'anticorps spécifiques des antigènes inclus dans les vaccins combinés donnés simultanément ne montre pas de différence statistique entre les deux groupes de l'étude. La seule exception est une diminution de la réponse sérologique vis à vis de la pertactine (PRN), l'un des antigènes de la valence coqueluche acellulaire du vaccin, évaluée dans l'essai allemand. La pertinence clinique de cette interférence notée un mois après la troisième dose n'est pas connue. Cependant, l'amplitude de la réponse sérologique observée un mois après la 3ème dose et l'induction de la mémoire immunitaire, comme l'atteste la réponse à une vaccination de rappel, laissent penser que cette interférence ne devrait pas avoir de conséquence clinique.

Les résultats de ces deux études permettent de recommander la vaccination par Prevenar® en association avec les autres vaccins utilisés en France.

VI.2. Résultats des essais d'efficacité dans les infections invasives[54].

L'efficacité protectrice de **Prevenar®** a été démontrée **avec l'objectif de documenter la protection contre les maladies invasives**, et a été réalisé chez des nourrissons relevant de l'organisation de soin (H.M.O.) du Kaiser Permanente de la Californie du Nord. Dans cette structure, tous les comptes-rendus cliniques des laboratoires de microbiologie et des services de radiologie sont consignés dans des bases de données électroniques. Chaque nourrisson inclus dans l'essai a un numéro de référence unique permettant de croiser ces bases de données avec celle du statut vaccinal. Il est ainsi possible de passer en revue de façon exhaustive toutes les données relatives, d'une part à la maladie visée par le vaccin pour l'évaluation de l'efficacité, d'autre part à tout événement indésirable susceptible d'être rattaché à la vaccination pour l'évaluation de la tolérance.

Cet essais a été mené selon la méthodologie de référence d'évaluation d'un nouveau vaccin dont les grandes lignes sont résumées dans la « Note for Guidance on the Clinical Evaluation of a New Vaccine »(EMEA).

Dans l'étude, il s'agissait d'essai :

- prospectif,
- randomisé pour assurer la comparabilité des deux groupes d'étude, ce qui est d'autant plus facilement obtenu que l'effectif est important,
- contrôlé par placebo en l'absence de tout vaccin ou de thérapeutique préventive,
- en double aveugle pour les procédures d'administration des vaccins, de suivi, de détection et d'évaluation de chaque cas afin d'éviter tout biais à chacune des étapes.

L'effectif de l'étude était dicté par :

1- l'incidence de la maladie visée. Celle-ci était documentée sur les données historiques des programmes de surveillance en place,

2- l'efficacité protectrice attendue. Ce paramètre pouvait être estimé d'après les données d'immunogénicité des essais de phase 2 et leur degré de corrélation supposé avec la protection clinique.

Dans cet essais, l'efficacité protectrice est évaluée sur la réduction de l'incidence de la maladie (infection) visée dans le groupe vacciné.

La population d'étude était constituée de nourrissons de 2 mois et en bonne santé.

L'âge auquel la vaccination par **Prevenar®** a été évaluée est justifié par les données épidémiologiques. Le pic d'incidence des infections pneumococciques, tant invasives que locales, est situé entre 6 mois et 24 mois. Il est donc primordial que les nourrissons soient protégés le plus tôt possible. Ainsi en France (InVS 1994), l'incidence des infections invasives est de :

- 41,5 /100000 avant l'âge de 12 mois,
- 22,8 /100000 entre 12 et 35 mois,

- 5,3 /100000 entre 36 et 59 mois.

Par ailleurs, les études de phase 2 ont montré que l'administration simultanée de **Prevenar®** avec les autres vaccins de la petite enfance est possible.

Il était donc justifié d'évaluer la protection conférée par **Prevenar®** dès l'âge de 2 mois, âge auquel les vaccinations classiques sont commencées.

- **Résultats de l'essai Américain réalisé en Californie du Nord[54]**

Protection contre les infections invasives

37869 nourrissons de 2 mois ont été recrutés dans cet essai mené de 1995 à 1998. Par tirage au sort, ils ont reçu simultanément aux autres vaccins pédiatriques recommandés, soit le vaccin **Prevenar®**, soit un nouveau vaccin méningococcique conjugué du sérogroupe C à l'âge de 2, 4, 6 et 15 mois.

Cet essai avait pour objectif principal d'évaluer la prévention **des infections invasives : méningites, septicémies, bactériémies, pneumonies bacteriémiques** dues à un pneumocoque d'un sérotype vaccinal. Un cas d'infection invasive était défini par la mise en évidence du pneumocoque dans un prélèvement (sang, LCR,...) normalement stérile. L'analyse « per protocole » ne considérait que les cas survenus au moins 14 jours après la troisième dose et l'analyse «en intention de traiter» tout cas survenant dès la première dose.

La surveillance des cas d'infections invasives utilisait les bases de données électroniques des comptes-rendus cliniques et des résultats d'examens complémentaires de laboratoires disponibles dans l'organisation de soin (Kaiser Permanente de la Californie du Nord) où s'est déroulé l'essai.

En août 1998, conformément au protocole, une analyse préliminaire était conduite dès la survenue des 17 premiers cas d'infections invasives répondant à la définition «per protocole» parmi les 37 869 nourrissons recensés dans l'essai. **Tous les 17 cas étaient observés dans le groupe témoin** et l'efficacité du vaccin estimée à 100% (Tableau 3).

Tableau 3 : Estimation de l'efficacité sur les maladies pneumococciques invasives causées par les sérotypes inclus dans le vaccin dans l'essai de Californie du Nord [54]

Analyse		Nombre de cas		Estimation de l'efficacité 95% IC
		Prevenar®	Contrôle	
Août 1998	"per protocole"	0	17	100 % (75.7%-100%)
	"intention de traiter"	0	22	100 % (81.7%-100%)
Avril 1999	"per protocole"	1	39	97.4 % (84.8%-99.9%)
	"intention de traiter"	3	49	93.9 % (81.0%-98.8%)
Mars 2000	"per protocole"	1	44	97.7 % (86.7%-99.9%)
	"intention de traiter"	3	55	94.5 % (83.2%-98.9%)

chiffres mars 2000 : EMEA- Mai 2000 (question 33)

Si ces résultats ont conduit à l'arrêt du recrutement dans l'essai après août 1998, la poursuite des vaccinations commencées et la surveillance des cas d'infections invasives dans la population

étudiée était maintenue en double aveugle, conformément aux procédures, jusqu'en avril 1999. Sur un total de 40 cas d'infections invasives dénombrés à cette date (Tableau 3), 39 l'étaient dans le groupe témoin permettant d'évaluer l'efficacité à 97,4% (IC 95%, 82,7- 99,9%). Le seul échec vaccinal répondant à la définition « per protocole » était un cas de pneumonie bactériémique due au sérotype 19F chez un enfant ayant reçu 4 doses. L'efficacité de **Prevenar®** en analyse "Intention de traiter" (ITT) est de 93.9% (IC 95%, 79,6- 98,5%). Deux des 49 cas d'infections invasives observées dans le groupe témoin ont eu une évolution fatale (un cas de méningite, un cas de pneumonie). Lors de l'analyse réalisée en avril 1999, le nombre de cas observés a été suffisant pour une estimation statistiquement significative de l'efficacité protectrice spécifique à un sérotype pour 4 d'entre eux ; elle varie de 84,6% pour le sérotype 19F à 100% pour les sérotypes 14, 18C et 23F.

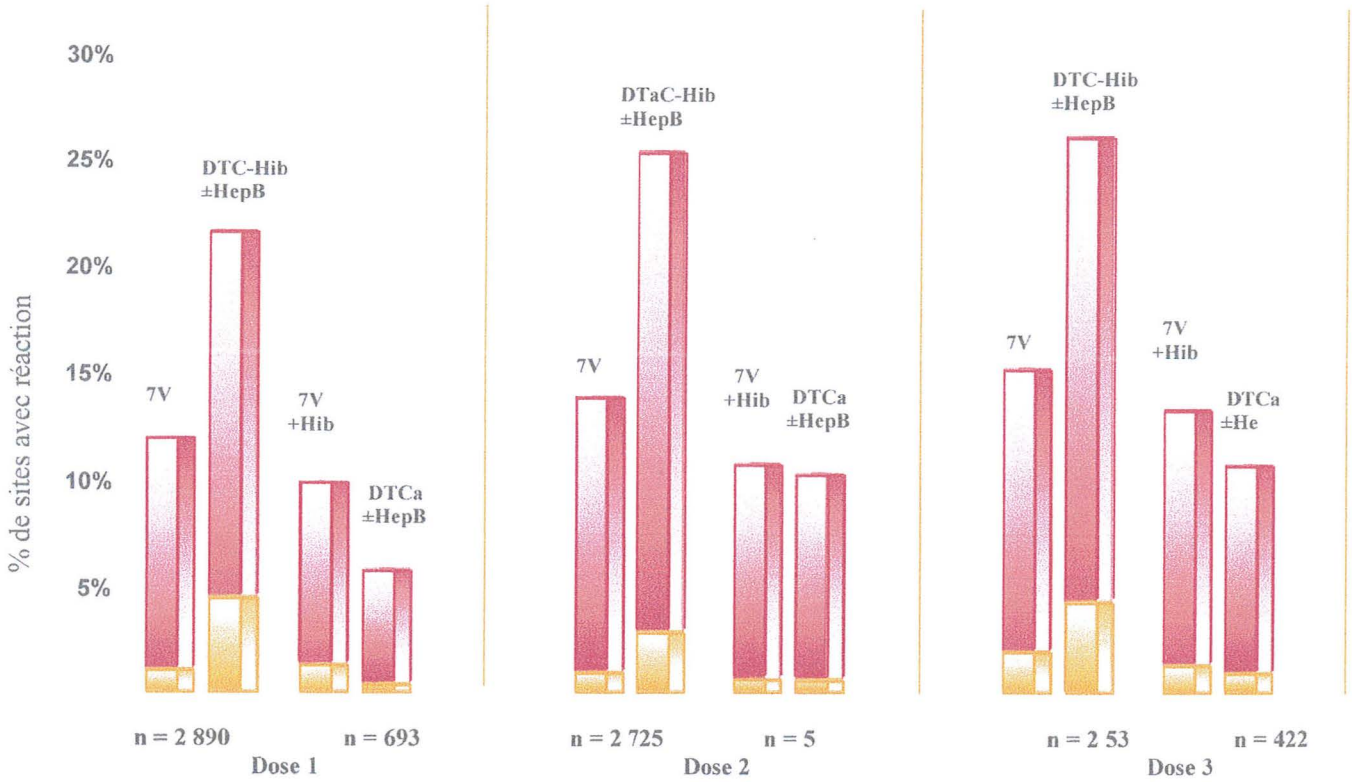
La surveillance a continué jusqu'en mars 2000 et 6 autres cas ont été notifiés, tous dans le groupe témoin montrant que l'efficacité du vaccin était maintenue à un niveau élevé (97,7% dans l'analyse «per protocole»). A cette date, il n'a pas été noté dans le groupe **Prevenar®** une augmentation du nombre d'infections invasives liées à un sérogroupe de pneumocoque non inclus dans le vaccin **Prevenar®**: 3 cas liés à un sérogroupe non vaccinal ont été rapportés dans chaque groupe d'étude. Cette observation est rassurante car elle ne montre pas d'émergence d'infection invasive par des souches de pneumoccoque non couvertes par le vaccin qui, pour partie, occupent la place des sérotypes vaccinaux éliminés de la flore nasopharyngée (souches de remplacement). **Après 3 années de suivi, le potentiel invasif des souches de remplacement n'est pas démontré dans le cadre de cet essai.**

VI.3. Evaluation de la tolérance de Prevenar®

- **Réactions locales**

L'évaluation des réactions locales (érythème, induration, douleur,..) au site d'injection de **Prevenar®** a montré que celles-ci sont communes, modérées et transitoires. En général, elles n'augmentent pas de manière notable avec la répétition des doses. La comparaison avec les réactions locales mesurées au site du vaccin administré au membre controlatéral montre qu'elles sont moins fréquentes qu'avec un vaccin contenant la valence coqueluche germe entier actuellement recommandé en France (graphiques ci-dessous 4, 5, 6).

Tolérance : Erythème au site d'injection (4)



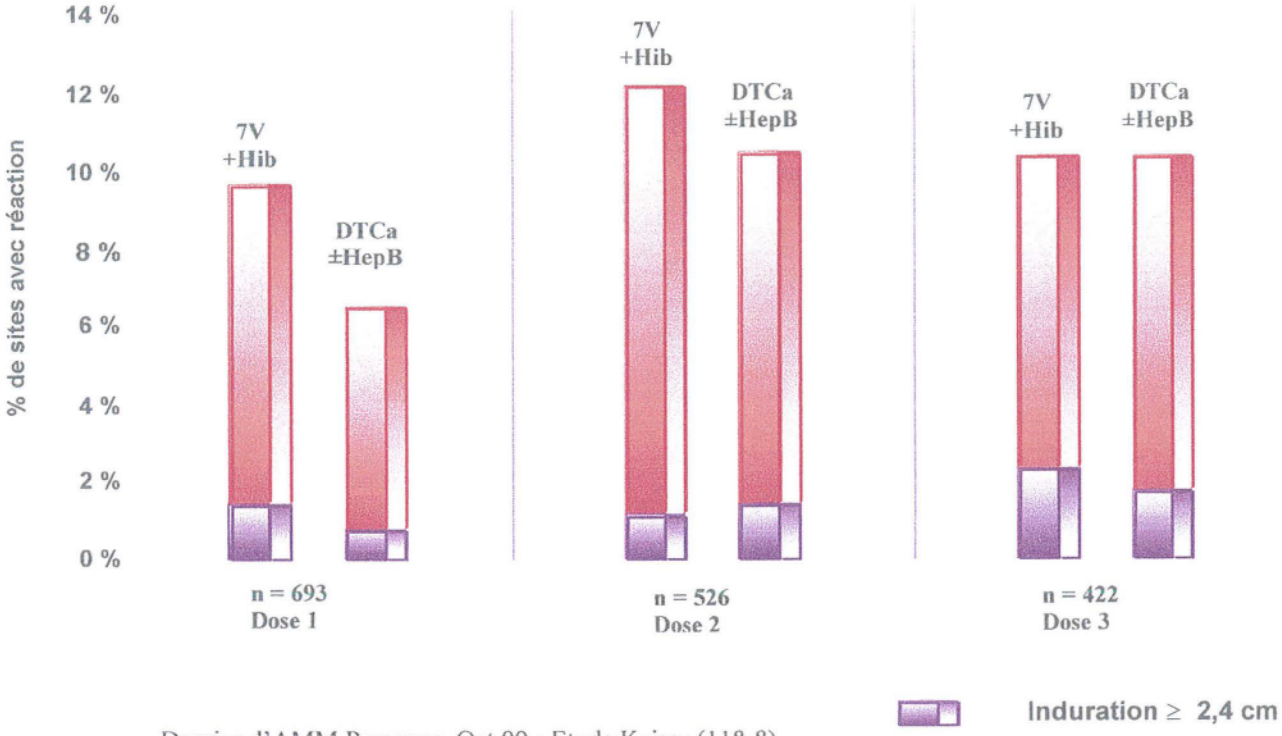
7V : Prevenar.

DTC-Hib±HepB : Diphtérie, Tetanos, Coqueluche, Haemophilus influenzaeB ± Hepatite B.

DTCa-HepB : Diphtérie, Tetanos, Coqueluche acellulaire, Hepatite B.

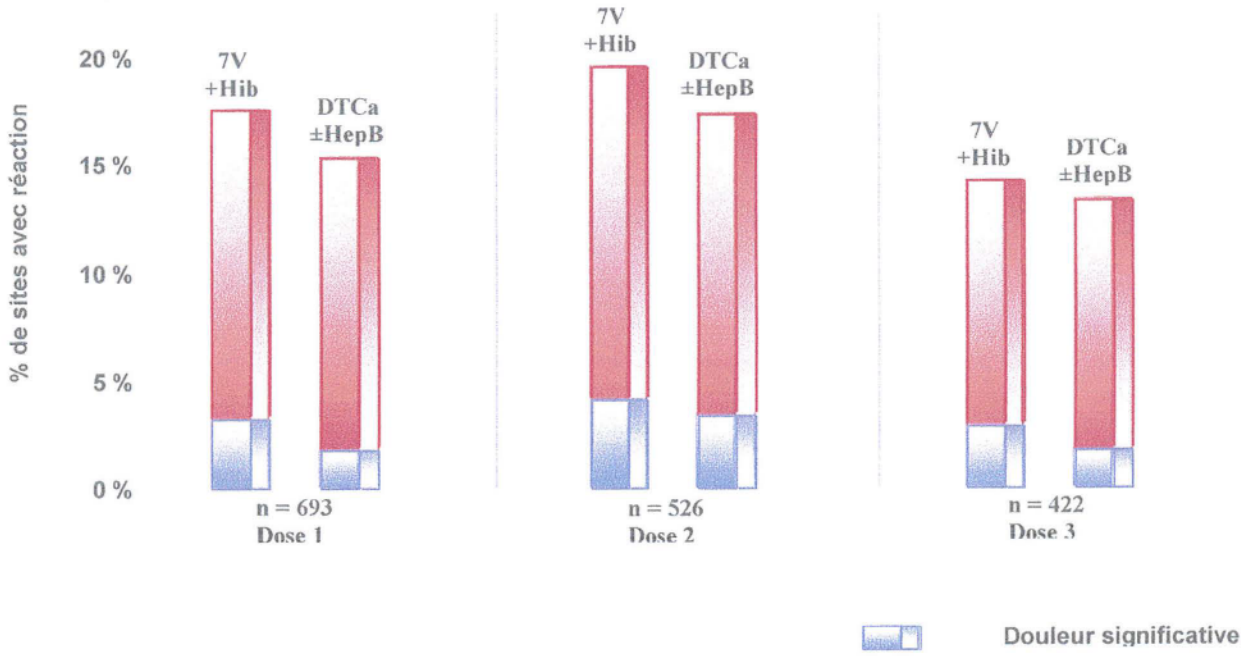
Dossier d'AMM Prevenar, Oct.99 : Etude Kaiser (118-8)

Tolérance : Induration au site d'injection (5)



Dossier d'AMM Prevenar, Oct.99 : Etude Kaiser (118-8)

Tolérance : Induration au site d'injection (6)



Dossier d'AMM Prevenar, Oct.99 : Etude Kaiser (118-8)

L'incidence des réactions locales est comparable à celles rapportées au site d'injection d'un vaccin contenant la valence coqueluche acellulaire tel que celui récemment enregistré en France pour la vaccination du nourrisson.

- **Réactions générales**

L'évaluation des réactions générales doit tenir compte de la nature du vaccin administré simultanément, particulièrement en ce qui concerne la valence coqueluche. Les vaccins contre la coqueluche contenant des germes entiers inactivés sont plus réactogènes que les vaccins sous-unitaires ou acellulaires, notamment en ce qui concerne les réactions fébriles.

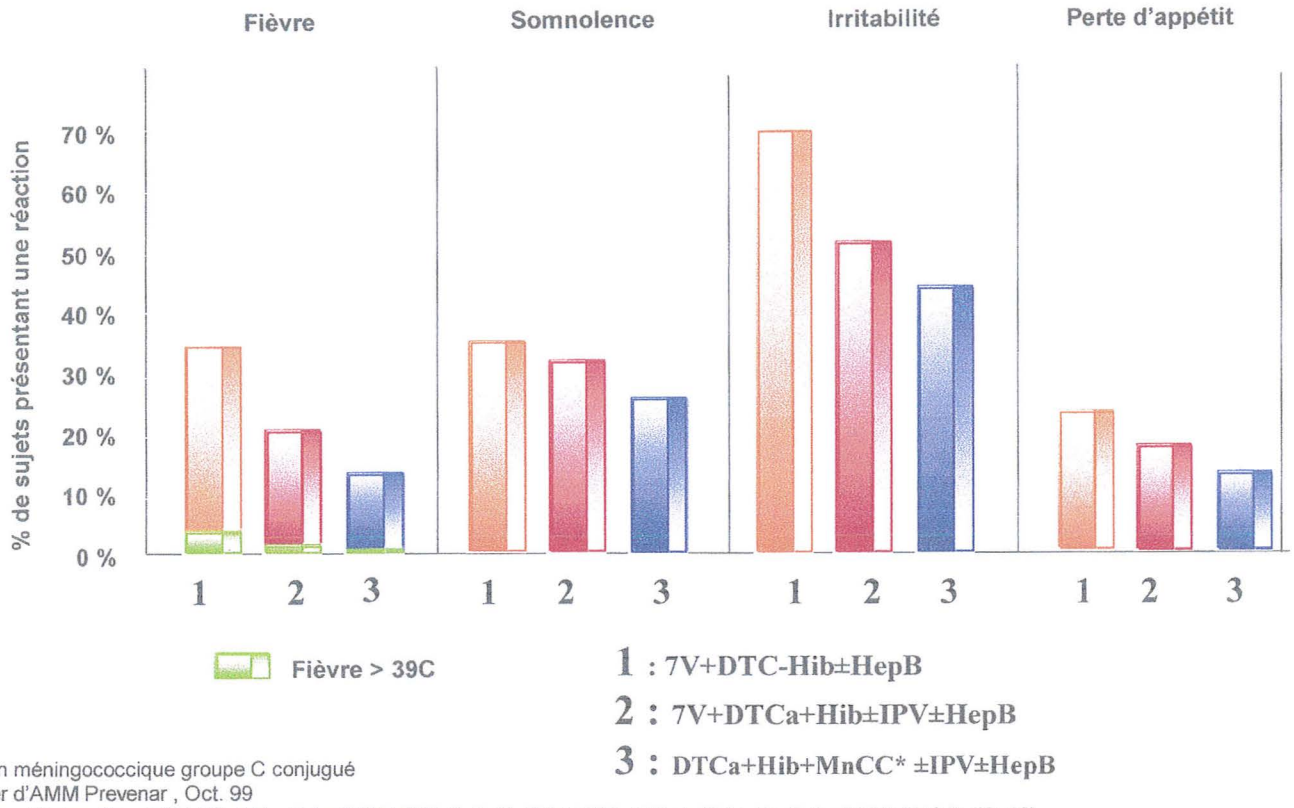
En général, les essais ont montré une fréquence plus élevée de réactions fébriles dans le groupe recevant Prevenar® que dans le groupe témoin (Graphique 7 , Graphique 8)[57].

Cette observation justifie la prescription systématique à titre prophylactique de médications antipyrétiques en cas d'administration simultanée au vaccin DTC (comme le vaccin Pentacoq) qui, en fait, est une pratique courante en France. Il est cependant rassurant que l'incidence des convulsions fébriles n'ait pas été augmentée dans le groupe d'étude recevant le vaccin **Prevenar®** lors des deux études de phase 3[57]. Dans l'essai californien, 6 cas (dont 2 cas associés à une infection concomitante), et 2 cas de convulsions fébriles dans les 3 jours de la vaccination ont été rapportés, respectivement dans le groupe **Prevenar®** et témoin[54]. Aucun cas n'a été rapporté dans l'essai Finlandais[58].

Les essais n'ont montré aucune augmentation des autres réactions générales dont l'incidence est par ailleurs comparable à celles rapportées dans la littérature (Graphique 7, Graphique 8).

Graphique 7 :

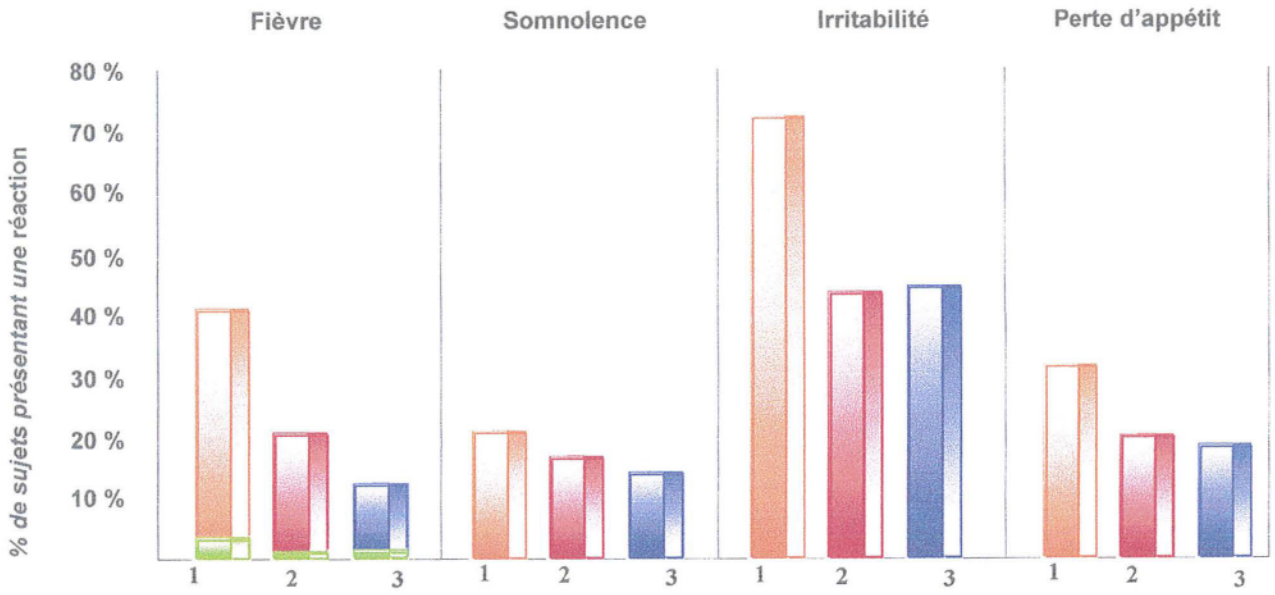
Réactions systémiques lors des 2 ou 3 jours suivant la Primovaccination



*Vaccin méningococcique groupe C conjugué
Dossier d'AMM Prevenar , Oct. 99
Combined Data : 7V + DTC-Hib ± HepB (n=9191) (118-3, 7, 8), 7V + DTCa+Hib ± IPV ± HepB (n=3811) (118-8, 12, 16), DTCa+Hib+MnCC ± IPV ± HepB (n=530) (118-12, 16)

Graphique 8 :

Réactions Systémiques lors des 2 jours suivant le rappel



Fièvre > 39C

Dossier d 'AMM Prevenar, Oct.99 : Etude Kaiser (118-8)
Combined Data : **1.** 7V + DTC-Hib ±ROR±VZV (n=709) (118-8),**2.** 7V + DTCa+Hib ±ROR±VZV (n=224) (118-8),**3.** 7V only(n=645) (118-8)

VI.4. Autres données cliniques

- **Protection contre les pneumonies**

Le pneumoccoque est considéré comme l'un des principaux agents responsables de pneumonie chez l'enfant. Il n'est cependant pas possible d'en définir l'exacte proportion, car d'une part, il est habituellement impossible d'accéder au foyer infectieux pour obtenir un prélèvement et mettre ainsi en évidence l'agent étiologique, et d'autre part moins de 10% des cas sont accompagnés d'une bactériémie. Cet essai contrôlé offrait ainsi l'opportunité d'évaluer l'impact du vaccin **Prevenar®** sur les pneumonies du jeune enfant.

Dans cette perspective, les cas de pneumonies ont été systématiquement recherchés dans les bases de données électroniques des comptes-rendus d'examens cliniques (consultations, visites des services d'urgence, hospitalisations), et d'examens radiographiques des poumons, qui sont disponibles dans l'organisation de soin (Kaiser Permanente de la Californie du Nord) où s'est déroulé l'essai. Comme le montre le Tableau 4, trois entités correspondant à différentes définitions de pneumonie ont été analysées. Pendant la durée de l'essai, l'incidence des cas de pneumonie avec une anomalie radiographique et de pneumonies associées à un foyer radiographique bien limité d'au moins 2,5 cm était réduite respectivement de 33 et 73%.

Tableau 4 : Estimation de l'efficacité sur les pneumonies dans l'essai de Californie du Nord (avril 1999)[57]

	Nombre de cas		Estimation de l'efficacite (%) (95% ic)	P
	Prevenar®	Temoin		
Tableau clinique de pneumonie ayant justifié un examen radiologique	615	694	11.4 (1.3-20.5)	0.029
Tableau clinique associé à une anomalie radiographique du poumon	61	91	33.0 (7.3-51.5)	0.03
Tableau clinique associé à un foyer radiographique (≥2.5cm)	7	26	73.1 (38.0-88.3)	0.001
Pneumonie confirmée par bactériémie	1	8	87.5 (6.8-99.7)	<0.05

La nature de l'essai, comparatif et randomisé, ainsi que les procédures de suivi en double aveugle permettent d'attribuer au vaccin la réduction observée dans l'incidence de ces différentes entités clinico-radiographiques. **Ces données indiquent que Prevenar® a un impact significatif sur les pneumonies de l'enfant.**

- **Protection contre les otites moyennes aiguës (OMA)**

De la même manière, cet essai a aussi permis d'évaluer dans le groupe vacciné par **Prevenar®** la réduction des épisodes cliniques d'OMA et des visites qui lui ont été attribuées. Au mois d'août

1998, un total de 33.529 épisodes d'OMA a été enregistré, confirmant que l'OMA est l'une des infections les plus communes du jeune enfant.

L'incidence des OMA dans le groupe ayant reçu Prevenar® était réduite de 7,0%, passant de 1.72 à 1.60 épisodes par enfant-année. L'effet du vaccin était légèrement plus accentué sur les otites récidivantes (9,5%) et sur celles requérant la mise en place d'aérateurs transtympaniques (20,3%) (Tableau 5).

Tableau 5 : Estimation de l'efficacité sur les otites moyennes aiguës dans l'essai de Californie du Nord (août 1998)[57]

	% de réduction (95% IC)	Valeur P
Episodes d'otite	7.0 (4.1-9.7)	0.0001
Consultations pour otite	8.9 (5.8-11.8)	0.0001
Otites récidivantes	9.5 (3.2 – 15.3)	0.0035
Aérateurs transtympaniques	20.3 (1.8-35.4)	0.0001

Résultats d'efficacité

L'efficacité protectrice de **Prevenar®** a été démontrée **avec l'objectif de documenter l'impact dans les otites moyennes aiguës (OMA)** chez des nourrissons finlandais. Cet essai exigeait de pratiquer une paracentèse devant tout tableau clinique suggérant une otite moyenne aiguë pour permettre un diagnostic bactériologique. Une telle pratique, qui n'est pas la règle en France, pouvait être envisagée en Finlande, ce qui explique le choix du site de l'étude.

1. Résultats de l'essai finlandais[58]

Cet essai réalisé chez le nourrisson finlandais évaluait l'efficacité du vaccin **Prevenar®** dans la prévention des otites dues à l'un des sérotypes vaccinaux. A la différence de l'essai précédent, une paracentèse était faite devant tout tableau clinique suggérant une OMA permettant un diagnostic bactériologique.

1662 nourrissons de 2 mois ont été recrutés dans cet essai mené de décembre 1995 à avril 1997. Par tirage au sort, ils ont reçu, simultanément avec les autres vaccins pédiatriques recommandés, soit le vaccin **Prevenar®**, soit le vaccin hépatite B à l'âge de 2, 4, 6 et 15 mois.

Durant la période de surveillance qui s'étendait de l'âge de 2 à 24 mois, il avait été demandé aux parents participant à l'essai d'amener leur nourrisson en consultation dès lors qu'il présentait les signes d'une infection respiratoire aiguë. Si l'examen clinique suggérait une OMA, une paracentèse était systématiquement pratiquée et le liquide de prélèvement ensemencé. En cas de culture positive pour une souche de pneumocoque, celle-ci était sérotypée.

Dans l'analyse "per protocole", seuls les cas d'OMA survenus au moins 14 jours après la troisième dose et jusqu'à l'âge de 24 mois étaient pris en compte.

L'incidence des OMA, quelle qu'en soit l'étiologie, était réduite de 6%; observation comparable à l'estimation faite dans l'essai californien. De plus, comme dans l'essai américain, la réduction était plus marquée pour les otites récidivantes.

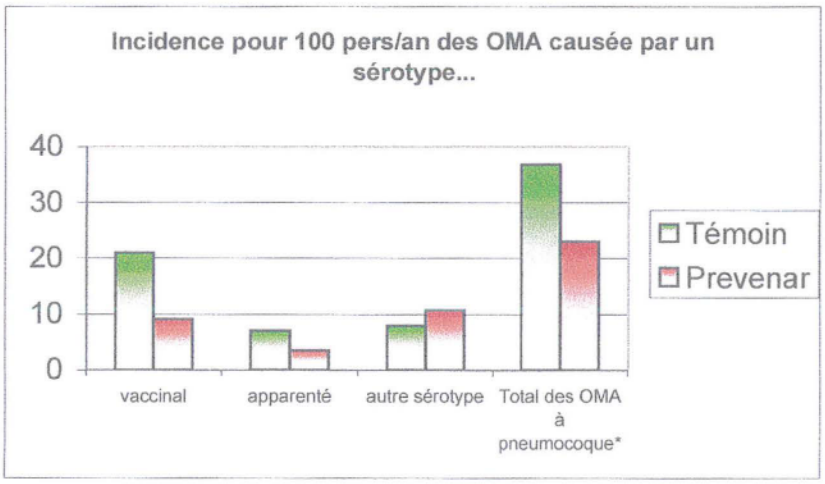
Estimation de l'efficacité sur les otites moyennes aiguës dans l'essai Finlandais[58]

Tableau 6 : Episodes

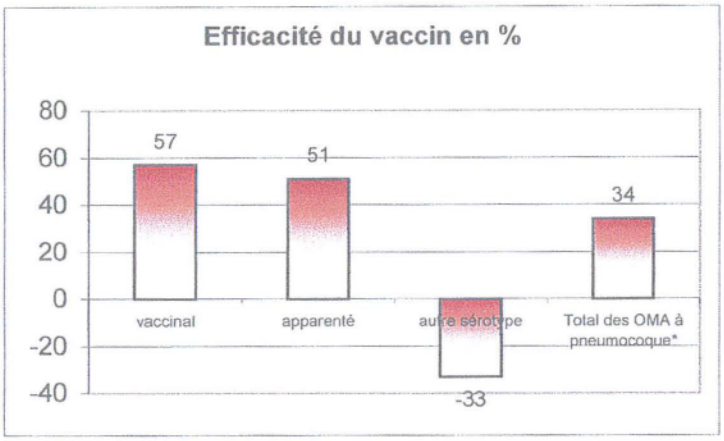
	Témoin	Prevenar
OMA causée par un sérotype vaccinal	250	107
OMA causée par un sérotype apparenté	84	41
OMA causée par un autre sérotype	95	126
TOTAL des OMA à pneumocoque	414	271

*Le nombre total d'épisodes ne correspond pas à la somme des épisodes causés par un sérotype à cause de la définition d'un épisode et des cas où plus d'un sérotype était identifié.

Graphique 9 :



Graphique 10 :



L'efficacité de **Prevenar®** dans la réduction des OMA dues au pneumocoque était de 34% (Graphique 10). Les OMA causées par l'un des 7 sérotypes du vaccin étaient réduites de 57%. Cet essai a démontré que la protection conférée par **Prevenar®** était étendue aux OMA causées par sérotype apparenté à ceux du vaccin. En effet, le niveau d'efficacité observé contre celles-ci est très proche de celle rapportée contre les OMA dues à un sérotype vaccinal, 51% versus 57%. Cette protection croisée augmente la couverture par le vaccin **Prevenar®** des souches impliquées dans les infections pneumococciques.

Chez le nourrisson, plusieurs études du portage nasopharyngé après vaccination par un vaccin pneumocoque conjugué similaire à **Prevenar®** ont montré que la place des sérotypes vaccinaux éliminés de la flore nasopharyngée pouvait en partie être occupée par des sérogroupes non vaccinaux. L'étude finlandaise a aussi montré dans le groupe ayant reçu le vaccin **Prevenar®** une augmentation des OMA dues à un sérotype non représenté dans le vaccin. Cette observation n'était pas complètement inattendue puisque ce sont les espèces bactériennes de la flore nasopharyngée qui colonisent l'épithélium de l'oreille moyenne, le plus souvent à la faveur d'une infection virale. En dépit de ce phénomène de remplacement, l'impact de **Prevenar®** reste positif, avec une réduction statistiquement significative de 34% de l'incidence de toutes les OMA dues au pneumocoque.

Cet essai n'a pas mis en évidence de différence dans la survenue d'événements indésirables graves et/ou inattendus entre les deux groupes d'étude. Il est cependant intéressant de noter que la seule différence statistiquement significative concerne une réduction du nombre d'épisodes infectieux fébriles ayant justifié une hospitalisation qui n'ont pas été étiquetés, 4 versus 13 [RR de 0 ;31, (IC 95%, 0.1-0.95)]. Ces données suggèrent qu'une proportion importante de ces épisodes infectieux est due au pneumocoque, et que l'incidence réelle des infections invasives à pneumocoque est vraisemblablement nettement plus élevée que la fréquence des bactériémies le laisse supposer. Par ailleurs, 2 cas d'infections invasives dues à un sérotype vaccinal ont été rapportés, tous les 2 dans le groupe témoin.

Conclusion :

D'après le Centre National de Référence des Pneumocoques[7] la couverture vaccinale théorique chez l'enfant d'un vaccin heptavalent conjugué contenant les sérotypes 6, 14, 19F, 23F, 4, 9V, 18C est de **80,6%** pour les otites à pneumocoque, est de **91,7%** pour les méningites à **pneumocoques résistants à la pénicilline**, est de **100%** pour les bactériémies à **pneumocoques résistants** et de **95,9%** pour les otites **à pneumocoques résistants.** De plus, l'administration de Prevenar® est en général bien tolérée. Elle est associée à des réactions locales et systémiques, qui ne s'aggravent pas avec la répétition des doses. Aussi l'administration ne modifie pas significativement le profil des réactions générales habituellement associées aux vaccins administrés simultanément. Une augmentation de la réactogénicité est notée surtout lorsqu'un vaccin « coqueluche » à germes entiers est administré simultanément. Ainsi les études cliniques n'ont pas démontré une association à la survenue de réactions sévères.

Le lancement de Prevenar®

I. LE GROUPE AHPC DANS LE MONDE

I.1. Introduction :

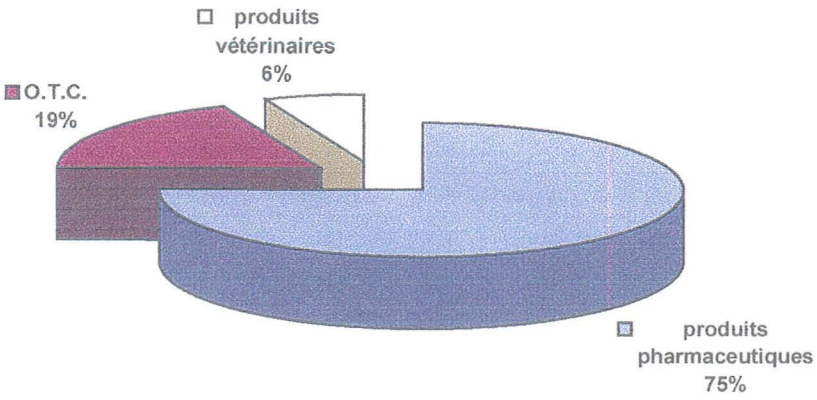
La création du groupe AHPC date de 1926. Il est constitué de 48 000 personnes réparties dans plus de 100 pays au monde.

Son Chiffre d'Affaire était de 13.3 milliards de dollars en 2000. Le siège du groupe se trouve à Madison, New Jersey, aux USA.

Le chairman est John R. Stafford

Le groupe AHPC se trouve parmi les leaders mondiaux dans les secteurs d'activité consacrés à la santé humaine et la santé animale.

Répartition du Chiffre d'affaire (en milliards de dollars) :



Rang mondial d'AHPC :

9ème place pour l'activité pharmaceutique

5ème place pour l'activité santé animale

2ème place pour l'OTC.

I.2. La haute technologie pharmaceutique

Depuis 75 ans AHPC est à l'origine de produits performants et innovants dans le domaine de la santé humaine.

AHPC est un des leaders mondiaux dans l'investissement pour la Recherche et Développement ; Il y a consacré 1.7milliards de dollars soit 12% du CA en 2000.

Le groupe à récemment lancé un nombre significatif de nouveaux produits et continue à investir dans le développement de son portefeuille.

Les investissements majeurs se situent dans les domaines de

- la biopharmaceutique
- le développement de vaccins
- l'adaptation de l'outil de production aux nouvelles gammes de produits.

De plus, les alliances avec d'autres groupes pharmaceutiques leur permet d'investir fortement dans les biotechnologies (Genetics Institute et Immunex).

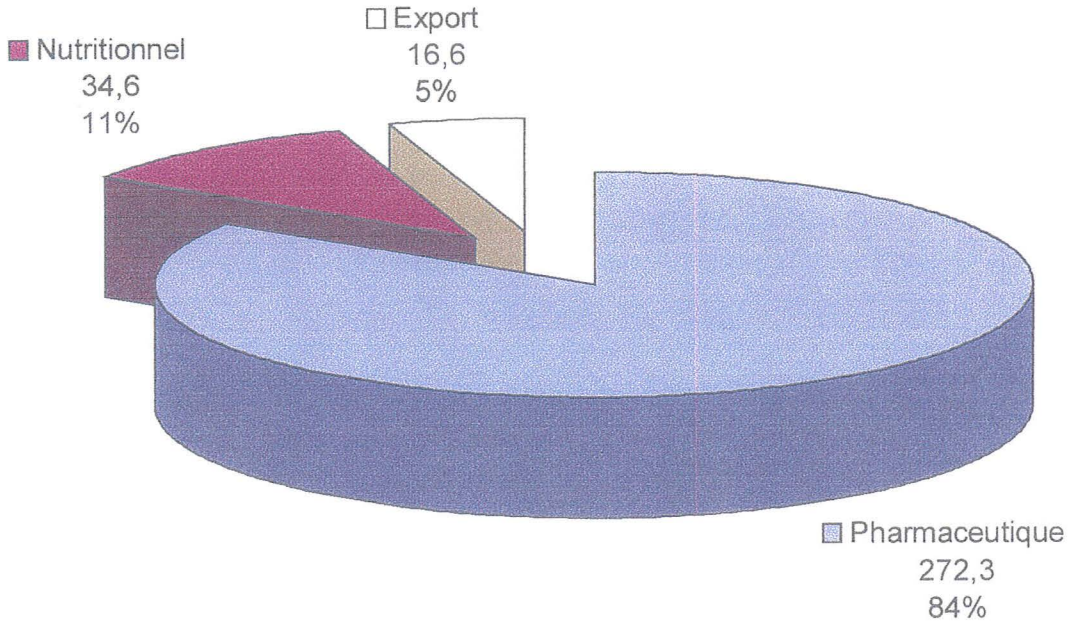
Les chercheurs du groupe AHPC se concentrent actuellement sur le développement de produits à forte valeur ajoutée afin de lutter contre des maladies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer, l'hémophilie et d'autres pathologies.

II. LES ACTIVITES DU GROUPE AHPC EN FRANCE

II.1. Wyeth-Lederlé et Sodilac

Ces deux entités regroupent 730 personnes pour un chiffre d'Affaire de 324 millions d'Euros en 2000 (soit 2,125 milliards de francs). La filiale pharmaceutique Wyeth-lederlé est née de l'acquisition en 1994 d'American Cyanamid par AHPC.

Répartition du Chiffre d'Affaire 2000 (en millions d'euros) :



Les secteurs d'activité du groupe en France est réparti comme suit :

- Gynécologie
- Système nerveux central
- Cardiologie
- Cancérologie
- Infectiologie
- Laits infantiles

Les nouveaux enjeux se situent sur des produits à fort apport thérapeutique dans les secteurs de :

- L'hémophilie
- La transplantation
- Les vaccins
- La polyarthrite rhumatoïde
- L'hématologie

II.2. Whitehall : médicaments à vocation d'auto-médication

Whitehall est constitué de 69 personnes avec un Chiffre d'Affaire de 45.3 milliards d'Euros en 2000 (297 millions de francs).

Les gammes de produits sont regroupées dans les segments :

- Antalgiques
- Voie respiratoire
- Multivitamines
- Voie digestive
- Dermatologie
- Ostéoporose
- Anti-hémorroïdaires

II.3. Fort Dodge Santé Animale

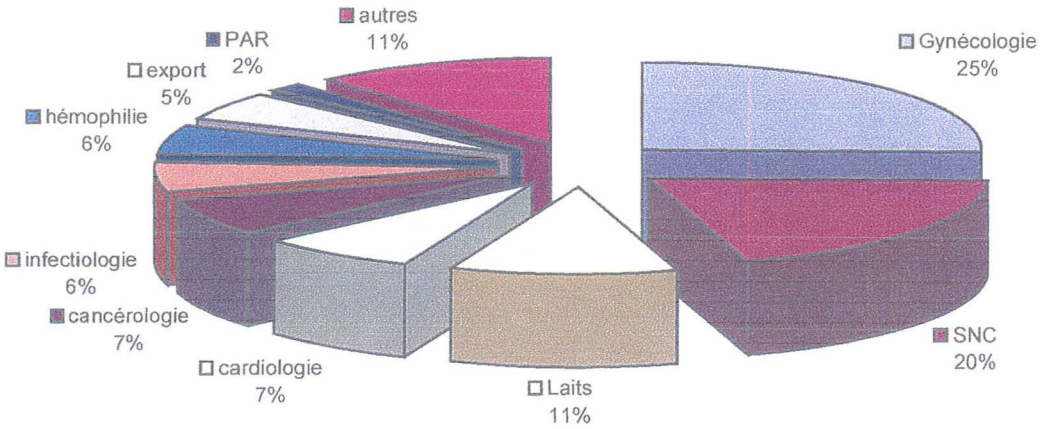
54 personnes collaborent à Fort Dodge pour un Chiffre d'Affaire de 32.5 millions d'euros en 2000 (213 millions de francs).

La gamme de produit comprend :

- Vaccins
- Antibiotiques
- Anti-parasitaires

III. WYETH-LEDERLE EN FRANCE

Répartition du chiffre d'affaire en 2000 (millions d'euros) :



Portefeuille de produits :

	produits
Gynécologie	
Contraception orale	Minesse®
	Harmonet®
	Minulet®
	Tri-minulet®
	Trinordiol®
	Adepal®
	Minidril®
	Microval®
	Stédiril®
Ménopause	Colprone®
	Prémarin®
Système Nerveux Centrale	Effexor®
	Temesta®
	Seresta®
Cardio-vasculaire	Cardiocor®

Cardio-vasculaire	Wytens®
	Soprol®
Cancérologie	Novantrone®
	Elvorine®
	Nipent®
Infectiologie	Tazocilline(r)
Laits infantiles (Sodilac)	SMA®
	Modilac®
Hémophilie	Refacto®
Transplantation	Rapamune®
Vaccins	Prevenar®
Polyarthrite rhumatoïde	Enbrel®
Hématolgie	Mylotarg®

IV. LE LANCEMENT D'UN PRODUIT :

Lorsqu'il s'agit de produits réellement nouveaux dans un marché nouveau, la tâche est difficile. Dans notre cas, on procède à **l'interview approfondie de prescripteurs**, experts, "utilisateurs représentatifs" ayant suffisamment de hauteur de vue, ainsi qu'à celle d'utilisateurs "de base", pour les détails dont ils sont seuls à souffrir, (et donc à remarquer et à rechercher parmi les produits concurrents). En matière de biens de consommation, courants ou anormaux, des études de motivation sont indispensables pour savoir si la clientèle potentielle est prête à accepter le produit.
Si les prévisions faites à partir de ces analyses s'avèrent positives et engageantes, l'entreprise engagera la **deuxième phase du processus** :

- *Mise au point*, à partir des études et des tests, du **conditionnement du produit**.
- *Choix* d'un **nom approprié**.
- *Fixation* du **prix de vente**.
- *Détermination* de la forme et des moyens de **communications publicitaires** : positionnement du produit, choix des médias et des supports adaptés aux segments de clientèles visés.
- *Lancement de produit* : ce qui signifie tout d'abord motivation de la force de vente (par exemple en les informant en toute priorité, et en les intéressant au succès de l'opération par des avantages financiers).
- *Etablissement* de **l'argumentaire de vente**.
- *Information* préalable des prescripteurs et leaders d'opinion.
- *Mise en place* du produit chez tous les revendeurs.
- *Lancement* de la **campagne publicitaire**.

De façon schématique, on distingue plusieurs stratégies de lancement :

- La stratégie du **pionnier**, où l'entreprise crée un produit et son marché, en investissant temps et argent en recherches, études, mises au point, avec le risque de tout perdre, ou tout gagner, si elle arrive à imposer ses produits.
- La stratégie du **train en marche**, où l'entreprise ne se risque qu'en phase de croissance du produit qu'elle va imiter, en le commercialisant alors très vite, avant que le premier n'est acquis une position trop forte... mais si d'autres produits ont la même idée, ils accéléreront la maturité, voire la saturation et le déclin du marché-produit.
- La stratégie de **segmentation**, où l'entreprise préfère attendre que la forte pénétration d'un produit sur le marché provoque une différenciation de la demande : dans un marché très concurrentiel, la firme doit alors appliqué une démarche rigoureuse de marketing, pour déceler les segments de marché inexploités ainsi que ceux qui le sont mal, et leur proposer les variantes du produit qu'ils désirent.
- La stratégie **me too**, dont les adeptes sont les entreprises capables surtout d'apporter des améliorations, parfois très notables, à des produits existants, déjà très demandés.

Une fois les produits lancés, la tâche de l'entreprise va être de les pousser pendant les phases de **décollage** et de **croissance**, de les affermir pendant la phase de maturité et de les redresser au moment de la saturation et du déclin.

La connaissance de la phase dans laquelle se trouve les produits ainsi que celle du secteur dans lequel l'entreprise exerce son activité sont essentielles pour gérer l'ensemble du portefeuille, c'est-à-dire l'entreprise. Un portefeuille équilibré est un facteur de réduction des risques : cela signifie que l'on essaiera d'éviter l'habituelle "fatalité" du **20/80**, et on cherchera à disposer en même temps

de produits en phases 0, 1, 2 et 3, le bénéfice procuré par les derniers permettant de financer le premier. Pour éviter de se laisser enfermer dans des secteurs ou activités en phase 3, l'entreprise doit innover, se diversifier, être en permanence à la recherche d'occasions favorables de développement.

Pour notre cas, nous avons un produit innovateur dans un marché nouveau. La démarche à suivre pour le lancement de notre produit sera alors la stratégie du pionnier.

V. PREVENAR® AUX USA :

Le premier vaccin pédiatrique anti-pneumococcique a été commercialisé aux Etats-Unis **en février 2000** après avoir obtenu l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) le 16 février 2000.

Aux Etats-Unis, il y a chaque année environ **16 000 cas** de bactérémies à pneumocoques et **1 400 cas** de méningites à pneumocoques parmi les enfants de moins de 5 ans. Ainsi, les maladies à pneumocoques coûtent au système de santé américaine une estimation de **1,5 milliards de dollars par an**. De plus, il y a un risque de mortalité pour les enfants qui développent une méningite à pneumocoque, ou, pour ceux qui survivent, un risque d'effets neurologiques graves et des cas de surdités. Chaque cas de méningites est estimé à un coup de **9 000 dollars** par traitement.

Prevenar® couvre les 7 sérotypes du pneumocoque qui cause à peu près **80%** des maladies invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 6 ans aux USA. Ces 7 sérotypes font partis de ceux qui sont **les plus résistants** aux antibiotiques généralement utilisés pour les infections pneumococciques.

La tolérance et l'efficacité de Prevenar® a été démontrée à travers plusieurs essais cliniques, incluant un contrôle draconien sur 38 000 enfants. Dans cet essai, le vaccin a été à 100 % concluant (95 % CI : 75.4 % à 100.0 %) dans la prévention des maladies à pneumocoques causés par les 7 sérotypes inclus dans le vaccin. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions au site d'injection, de la fièvre (> 38°C), de l'irritabilité, de la somnolence, un sommeil agité et une perte d'appétit.

Prevenar® a également été recommandé en **vaccination universelle** (inclusion dans le calendrier vaccinal) chez tous les nourrissons et enfants en bas âge par l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) et l'ACIP (Comité Américain pour les vaccinations, équivalent du Comité Technique des Vaccinations Français). Le Comité a voté pour la recommandation d'utilisation de Prevenar® dans certains cas pour les enfants âgés de 24 à 59 mois, incluant les drépanocytaires, les maladies chroniques, et les immunodéprimés, et les enfants atteints par le HIV. De plus aux Etats-Unis, il y a environ 7 millions d'enfants de moins de 2 ans, et on estime à 3,8 millions les enfants qui sont nés en 2000.

Durant l'année 2000, **470 millions de dollars** ont été réalisés aux Etats-Unis et près de **70 %** des bébés américains ont été vaccinés (en octobre 2000, cinq millions de doses avaient déjà été administrées aux enfants américains). Puis en avril 2001, lors du lancement en France **12 millions**

de doses avaient été vendues aux USA, plaçant ainsi Prevenar® en **4ème position du top 10** des lancements aux USA derrière Célebrex®, Viagra® et Vioxx®.

VI. MARCHE DES VACCINS

VI.1 Le monde des vaccins en France

Le monde des vaccins en France fut pendant des années le monopole de Pasteur-Mérieux, aujourd'hui devenu Aventis Pasteur.

D'un point de vue commercial, on peut classer les vaccins en 3 catégories :

- Les vaccins présents au calendrier vaccinal qui visent plus particulièrement les enfants,
- Les vaccins du voyage,
- Et les vaccins de la grippe.

La grippe est commercialement un monde à part car 8 laboratoires sont présents et la décision du choix est plutôt du ressort du pharmacien (deals commerciaux).

Les vaccins du voyage (Hépatite A, thyphoïde, fièvre jaune, etc) ne sont pas remboursés et font l'objet en fonction de recommandations des pays et des situations. Ils sont prescrits en ville par les médecins mais aussi beaucoup dans les centres de vaccination.

Prévenar® fait parti de la catégorie « autres vaccins » recommandés, car il n'est pas dans un premier temps remboursé et n'est ni inscrit au calendrier vaccinal.

Calendrier des vaccinations : BEH 27/2000 en annexe

Age	Vaccination	Vaccins
Dès le 1er mois	**BCG**	BCG (AP) pour enfants vivant dans un milieu à risque
A partir de 2 mois	**Pentavalent (DTCP-Hib) :** 3 injections à 1 mois d'intervalle (primovaccination) **Hepatite B :** 2 injections à 1 mois d'intervalle, la 3ème 6 mois après la 1ère	Pentacoq (AP) Engerix B10 (SB) HB vax DNA5 (AP) Genhevac (AP)
A partir de 12 mois	**Rougeole**, oreillons, Rubéole **Hépatite B :** 3ème injection	ROR-Vax (AP) Priorix (SB)
16-18 mois	**Pentavalent** (DTCP-Hib ou DTCaP-Hib)	Pentacoq (DTCP-Hib) (AP) Pentavac (DTCaP-Hib) (AP) Infanrix Polio_Hib (SB) Nourrissons (DTCaP-Hib)
Entre 3 et 6 ans	**Rougeole, Oreillons, Rubéole :** 2ème dose	ROR_Vax (AP) Priorix (SB)
Avant 6 ans	**BCG**	BCG (AP)

6ans	**DTP** **Rougeole, oreillons, rubeole** : rattrapage pour les non vaccinés	DT Polio (AP)
11-13 ans	**DTCaP** **Rougeole, oreillons, rubéole :** rattrapage **Hépatite B** : rattrapage Vérification BCG	
16-18 ans	**DTP** **Rubéole :** rattrapage pour les femmes non-vaccinées	
A partir de 18 ans	TP tous les 10 ans **Hépatite B** chez les sujets à risque **Rubéole :** rattrapage pour les femmes non vaccinées	
A partir de 70 ans	**Grippe** tous les ans	

AP : Aventis Pasteur

SB : SmithKline Beecham (aujourd'hui Glaxo SmithKline)

D : Diphtérie T : Tétanos P : Polio C : Coqueluche entière
Ca : Coqueluche acellulaire Hib : Haemophilus influenzae de type b

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme au stade où il a été interrompu mais de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

Le comité technique de vaccination :

Le calendrier vaccinal est élaboré par le comité technique des vaccinations (**CTV**), groupe de travail permanent de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur publique d'hygiène publique de France (CSHPF), qui regroupe des experts de différentes disciplines (infectiologie, pédiatrie, microbiologie, immunologie, épidémiologie, économie de la santé…)

Les modifications par rapport au précédent calendrier vaccinal varie en fonction de l'évolution de l'épidémiologie des maladies, de l'actualisation des recommandations en fonction de l'état des connaissances sur l'efficacité des vaccins, des recommandations émises dans d'autres pays et de l'arrivée de nouveaux vaccins.

Elles tiennent compte des orientations générales de l'**OMS** en matière d'élimination de certaines maladies, notamment de l'objectif d'élimination de la poliomyélite dans la monde et de la rougeole en Europe.

Il n'y a donc **pas de date fixe** d'évaluation et de modification éventuelle du calendrier de vaccination.

Le CTV émet des recommandations et des calendriers spécifiques de certaines populations (voyageurs, les armées, les professionnels de santé, personnes à risque (par exemple infectées par le VIH)). Le vaccin pneumococcique 23 valents est par exemple recommandé dans des populations à risque très ciblées.

Le calendrier vaccinal est publié au **BEH** (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire), organe officiel d'information du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

En Europe, chaque pays a son calendrier vaccinal, en fonction de son épidémiologie et de son histoire. On est loin aujourd'hui d'un consensus européen dans ce domaine.

La France est un des pays les plus « vaccinateurs » en Europe qui nous envie nos taux de couverture vaccinale : 95% des enfants sont vaccinés avec le pentavalent (DTCP-Hib), plus de 90% reçoivent la première dose ROR. Plus l'enfant avance en âge, plus le pourcentage des enfants vaccinés diminue ; pour la vaccination à 11-13 ans par exemple, il n'y a plus que 75% des enfants vaccinés.

Historique du calendrier vaccinal français

1938	Introduction de la vaccination diphtérique (1945 : 45 541 cas déclarés, 1960 : 1 000 cas environ, 1968 : une centaine, à partir de 1979 : 10 cas environ)
1940	La vaccination antitétanique devient obligatoire en France pour tous les enfants.
1958	Introduction de la vaccination polio au calendrier vaccinal avec les vaccins de 1ère génération
1959	Introduction du vaccin contre la coqueluche (Vaxicoq)
1964	La vaccination polio devient obligatoire grâce à l'arrivée du vaccin Sabin Polio oral (1962).
1966	Vaccin associés DTCP (Tetracoq)
1970	Vaccin contre la rougeole disponible en France
Début des années 80	Premières générations de vaccin contre l'hépatite B (vaccin d'origine plasmatique)
1987	Introduction du vaccin Hépatite B obtenu par génie génétique (Genhevac)
1983	Vaccin rougeole officiellement recommandé à partir de 12 mois pour tous les enfants (9 mois si entrée en collectivité + 2ème dose à 12 mois)
1985	Mise sur le marché du premier vaccin combiné Rougeole-Rubéole
1986	Lancement des vaccins combinés Rougeole-Oreillon -Rubéole (1ère génération) 1ères recommandations de la vaccination Rougeole-Oreillon-Rubéole (à 12-15 mois et à 6 ans pour les non-vaccinés ; oreillons : garçons 11-13 ans non-vaccinés, n'ayant pas eu la maladie ; rubéole : filles 11-13 ans en primo et revaccination)
1990	Première campagne nationale d'incitation à la vaccination ROR par le CFES (Comité Français d'Education à la Santé), devenue annuelle à partir de cette date
1991	La vaccination Hépatite B est rendue obligatoire pour les personnels de santé.
Fin 1992	Arrivée du vaccin *Haemophilus Influenzae* type b conjugué
1994	Selon les directives de l'OMS, la France met en place un programme de

	vaccination systématique contre l'hépatite B pour les nourrissons et les pré-adolescents avant 12 ans (introduction au calendrier vaccinal et campagne de vaccination en milieu scolaire). La même année, introduction du vaccin Engerix B de SmithKline Beecham en France qui va permettre de palier aux ruptures de stock de Pasteur-Mérieux. En 1 an près de 25 millions de français seront vaccinés. Remboursement et intégration du vaccin Hib au calendrier vaccinal, arrivée des vaccins pentavalents DTCP-Hib (Pentacoq et Penthibest)
1995	Recommandation de la vaccination oreillons à 11-13 ans pour filles et garçons
1996	2ème dose de ROR à 11-13 ans (indépendamment des antécédents de vaccination et de maladie) Cette 2ème dose a été mise en place suite à l'observation d'une augmentation significative entre 1994 et 1996 du nombre de cas de rougeole (de 88 cas pour 100 000 à 112 cas pour 100 000 habitants) et de cas apparus chez des enfants vaccinés. Cette 2ème dose a pour but de « récupérer » les enfants qui n'auraient pas répondu à la 1ère dose, il ne s'agit pas d'un rappel.
1997	Modélisation de l'épidémiologie de la rougeole en France par le Centre National de Référence des vaccinations à partir de différents schémas vaccinaux : déplacement de la 2ème dose entre 3 et 6 ans.
1998	Introduction au calendrier vaccinal des premiers vaccins coquelucheux acellulaires : DTCaP-Hib en rappel 16-18 mois et DTCaP en rappel 11-13 ans. Seul SB fournit ces vaccins jusqu'en 1999 où Pasteur-Mérieux sort les siens (SB possède une coqueluche acellulaire à 3 composants et Pasteur-Mérieux à 2 composants). C'est la première vraie attaque de Pasteur-Mérieux sur son marché « Vaccinateur des bébés français ».

Cet historique vous montre **l'accélération des changements du calendrier vaccinal** qui n'avait bougé que très progressivement jusque vers 1994. Depuis les choses s'accélèrent grâce à de meilleurs connaissances des maladies, des épidémiologies et des technologies de mise au point de vaccins plus efficaces, mieux tolérés. Mais bien sûr cela peut bouleverser les habitudes de certains médecins et certains peuvent se montrer parfois agacés par ces changements « constants » du calendrier vaccinal.

Aujourd'hui dans quel contexte arrivons-nous ?

- SB a obtenu en novembre 2000 une AMM pour son vaccin DTCaP-Hib (Infanrix Polio Hib nourrisson) en primovaccination (Aventis Pasteur n'a pas cette AMM, les 2 vaccins Ca n'étant pas identiques).
  Le calendrier vaccinal pourrait donc changer courant 2001 pour intégrer ce point.
- SB et Aventis Pasteur ont obtenu une AMM pour leur vaccin hexavalent (DTCaP-Hib-Hépatite B) :

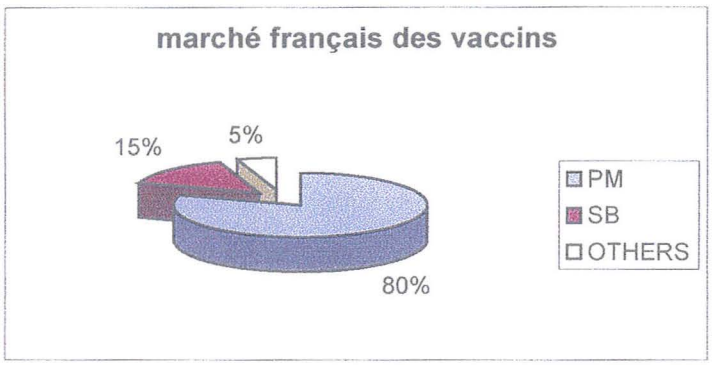
SB : Infanrix Hexa Caractéristiques : Ca à 3 composants Présentation : flacon de lyophilisat + seringue pré-remplie (à reconstituer avant injection)

Aventis Pasteur : Hexavac Caractéristiques : Ca à 2 composants Présentation : seringue pré-remplie full-liquid (prête à l'emploi)

Les vaccins seront mis sur le marché courant 2001 ; leur prix, leur remboursement et leur inclusion dans le calendrier vaccinal ne sont à ce jour pas connus.

VI.2 Le marché des vaccins :

En France, le marché des vaccins en 2000 représente 156 millions d'Euro



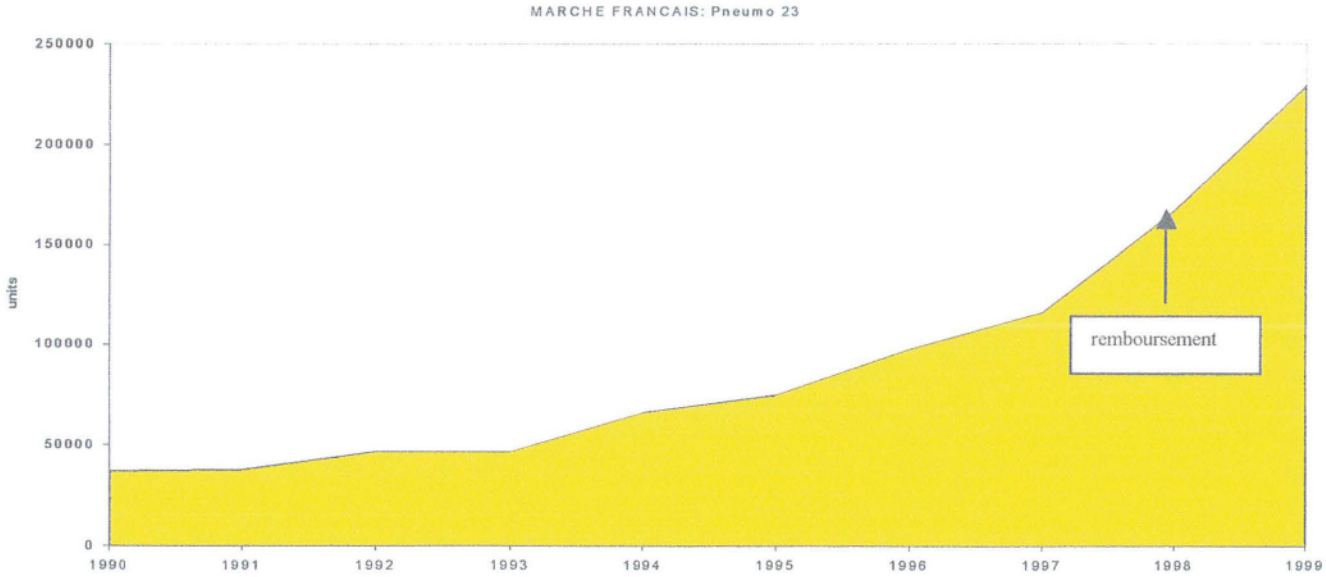
Analyse du marché des vaccins en France

	SB Part de marché : 15%	Aventis Pasteur Part de marché : 80%
Points forts	• Dynamique • Image de professionnels et de services compétents • Qualité des produits (antibios et vaccins) • Très reconnu au milieu des thérapies antibiotiques (Augmentin)	• Domaine complet pour le programme de vaccination. • Monopole depuis des années, héritage français (recherche française) • Très bonne relation avec les autorités française (puissance du lobbying) • Image du spécialiste du vaccin (ils n'ont rien d'autre) : 80% du marché français à ce jour.
Points faibles	• Pas de plan de vaccination complet. • Parfois vu comme agressif • Fusion en vu (démotivation de la force de vente)	• Pas d'image véritablement dynamique • Ruptures de stocks et manque de communications • Turnover en baisse • De plus en plus attaqué par SB

		(obligés de se défendre sur plusieurs fronts, de là à en être déstabilisé)
Stratégie en cours	• Concentration sur les pédiatres. • Développement de services (programme réservé aux pédiatres, FMC) • Grosse force de vente : - 70 VM pour Hépatite B et vaccins de voyage. - 70 VM pour les 2 Infanrix et Priorix et les autres produits SB - 300 VM pour les antibiotiques (dont 100 pour les pédiatres)	• Gamme étendue, avec concentration sur les vaccins compétitifs (vaccins acellulaires) • Garder des relations fraternelles et l'aura de Pasteur • Maintenir le vague et le doute pour permettre aux médecins d'adhérer à leurs vieilles habitudes • Restaurer le turnover avec le vaccin acellulaire • 2 forces de ventes de 50 et 65 délégués spécialisés dans les vaccins
Principale ligne de communication pour les vaccins	• Vaccins innovants • Différenciation de produits basés sur le raisonnement scientifique • Confort et bénéfice du patient (protection et fragilité)	• Pratique (kit complet) • Très famille : famille Pasteur + produits de famille (programme entier du bébé aux grands parents) • Longue expérience • Dénigrement, doutes recensées sur les arguments compétitifs

Le marché du pneumo 23

- Vaccin polysaccharidique pneumococcique produit par Aventis Pasteur développé pour les infections sévères à pneumocoque de l'adulte.
- Vaccin thymo-indépendant (ne peux pas entraîner de synthèse significative d'anticorps avant l'âge de deux ans, ni de mémoire immunitaire).
- Lancé en 1981 (non remboursé)
- Remboursé depuis 1998 pour une population cible : les splenectomisés, les drépanocytaires, les personnes souffrant de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale, les personnes fréquemment hospitalisées, les fumeurs et les alcooliques
- Marché de niche
- Extension d'indication pour les personnes de plus de 65 ans sans remboursement
- Prix public de 91.50 FF.



Le pneumo 23 n'est donc pas du tout sur le même marché que Prevenar pour la simple et bonne raison qu'il s'agit d'un vaccin pour les enfants d'âge > à 2 voir 5 ans. De plus il s'agit d'un marché de niche car il est recommandé dans des populations à risque très ciblée. En effet, il est remboursé pour les splénectomisés, les drépanocytaires, les personnes souffrant de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale et les personnes fréquemment hospitalisées.

VI.3 Le marché antibios en France.

Dans l'Otite Moyenne Aiguë *S.pneumoniae* représente :

- 26 % de prescriptions pour Augmentin (159 MF) (SB)
- 32 % de prescriptions pour Ciblor (54 MF) (PFM/INAVA)
- 31 % de prescriptions pour Oroken (88 MF) (Aventis)
- 41 % de prescriptions pour Orelox (147 MF) (Roussel Diamant)

Détails des prescriptions :

	MG	Pédiatres	ORL
Augmentin (SB)	130 735	7 415	4 185
Ciblor (PFM/INAVA)	138 816	4 760	5 166
Oroken (Aventis)	151 902	7 257	1 893
Orelox (Roussel Diamant)	137 762	6 341	4 557

Points forts	Points faibles
• Qualités des produits. • Fort ciblage pour chaque maladies infectieuses. • Plusieurs générations d'antibiotiques efficaces (Pénicilline, Macrolides, Céphalosporine…). • Grand nombre de prescriptions par les médecins.	• Nombreuses résistances des bactéries. • Grand nombre d'antibiotiques. • Image moins dynamique qu'auparavant.

Conclusion :

Les investissements de WL devront être supérieures aux investissements des vaccins en général dans le but :

- de s'imposer dans le marché des vaccins dès la première année.
- De gagner assez de pouvoir de communications afin d'éviter les discrédits des laboratoires producteurs d'antibiotiques.

VII. SWOT

Le SWOT correspond à un tableau synthétique que l'on met en place après avoir effectué les études de marchés afin de pouvoir positionner notre produit.
SWOT correspond aux quatre lettres des mots : Strength, Weaknesses, Opportunities, Threats.

FORCES	FAIBLESSES
• 1er sur le marché • Implantation dans le marché pédiatrique de Sodilac(1) • Portefeuille et pipeline innovateurs dans la méningite	• WL vaccins n'est pas connu sur le marché français • Portefeuille limité • Prix élevé (120 % de plus que le plus cher vaccin remboursé en France) • Présentation (ampoule sans seringue ni aiguille)(2)
OPPORTUNITES	**MENACES**
• Epidémiologie française • Résistance antibiotique • Support des leaders d'opinions • Vaccins hexavalents (moins d'injections)	• Groupe anti-vaccins • Image d'Aventis Pasteur (héritage national) • Image d'une compagnie américaine • Puissance des antibiotiques dans les compagnies

(1) Nous considérons la force de ventes de Sodilac comme une grosse Force, même s'ils n'ont pas de formation pour les médicaments éthiques. En effet ils ont une forte relation avec le marché pédiatrique ainsi qu'un discours technique avec les pédiatres sur la nutrition. Le but étant de leur donner la formation dont ils ont besoin pour devenir des experts de Prevenar®.

(2) La présentation est un problème majeur pour 2 raisons : la première est que le service n'est pas offert avec un prix très élevé du vaccin, la deuxième est qu'il s'agit de la stratégie concurrente depuis des années (spécialement pour Aventis Pasteur) pour être performant au niveau pratique du vaccin (« facile à utiliser ») et qui sera utilisé comme seul argument en 2001 pour le vaccin hexavalent mis sur le marché.

VIII. POSITIONNEMENT :

Prevenar® est un nouveau produit dans un nouveau marché

Prevenar® est une **révolution thérapeutique** car c'est le premier et seul vaccin qui protège les enfants en dessous de 2 ans contre les maladies causées par Streptococcus pneumoniae.

IX. FACTEURS CLES DE SUCCES :

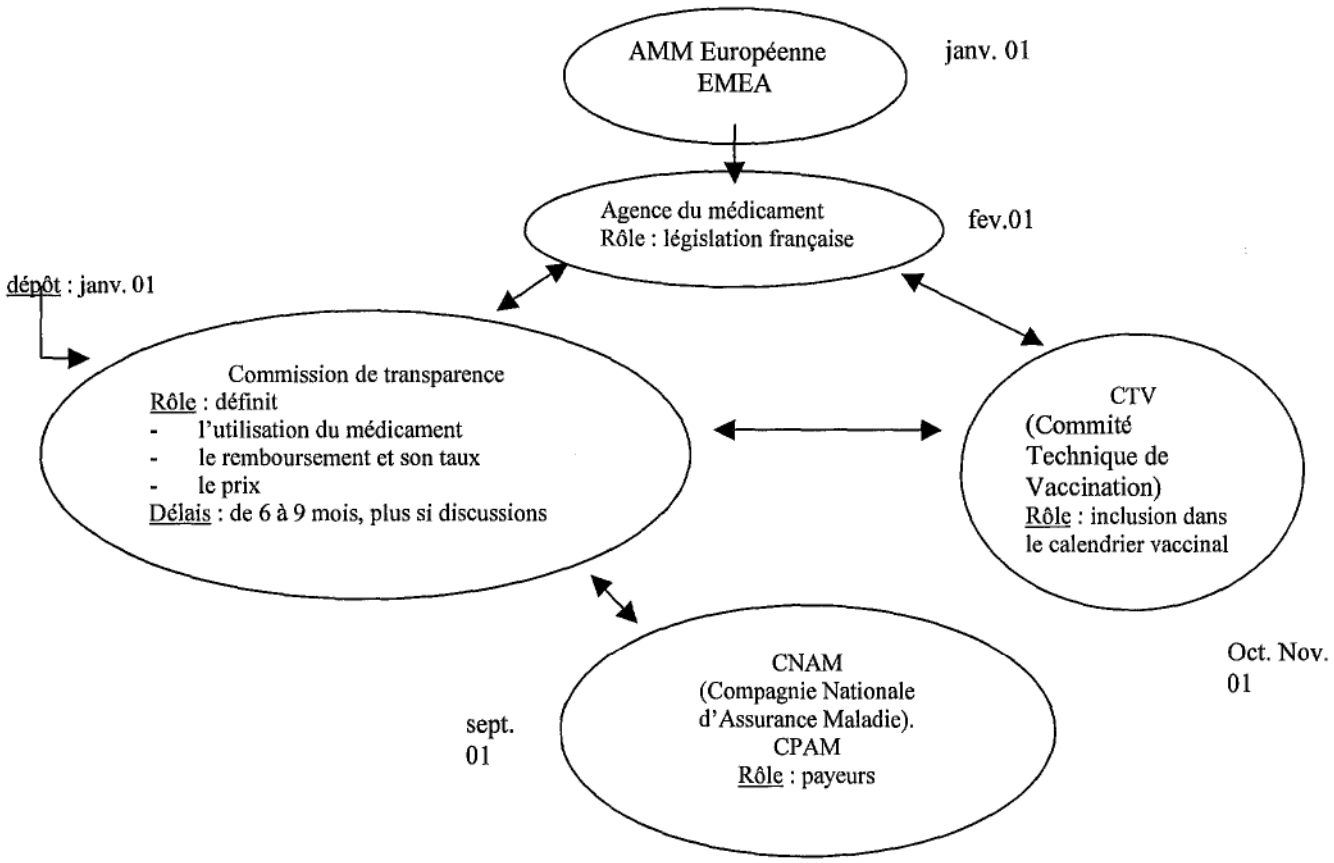
- recommandations par le CTV et remboursement

- reconnaissance de l'expérience de Wyeth Lederlé dans le domaine des vaccins
- créer une notoriété vis-à-vis des médecins et du public en général à propos des maladies causées par streptococcus pneumoniae et de l'utilité du vaccin
- fournir un kit d'injection avec le vaccin et le remplacer le plus vite possible par un kit intégré (norme Européenne).La procédure prend du temps pour accepter l'AMM en France, or nous voulions être les premiers sur le marché, d'où le lancement sans le kit intégré).

X. OBJECTIFS QUALITATIFS:

- obtenir le remboursement
- obtenir les recommandations du CTV (introduire le vaccin dans le programme de vaccination des pédiatres, dans un programme de vaccination universel).
- Développer le marché en créant une meilleure notoriété de la maladie et du produit.
- Introduire WL dans le monde médical français des vaccins avant l'acquisition du remboursement.
- Organiser l'approvisionnement des kits d'injections pour les médecins

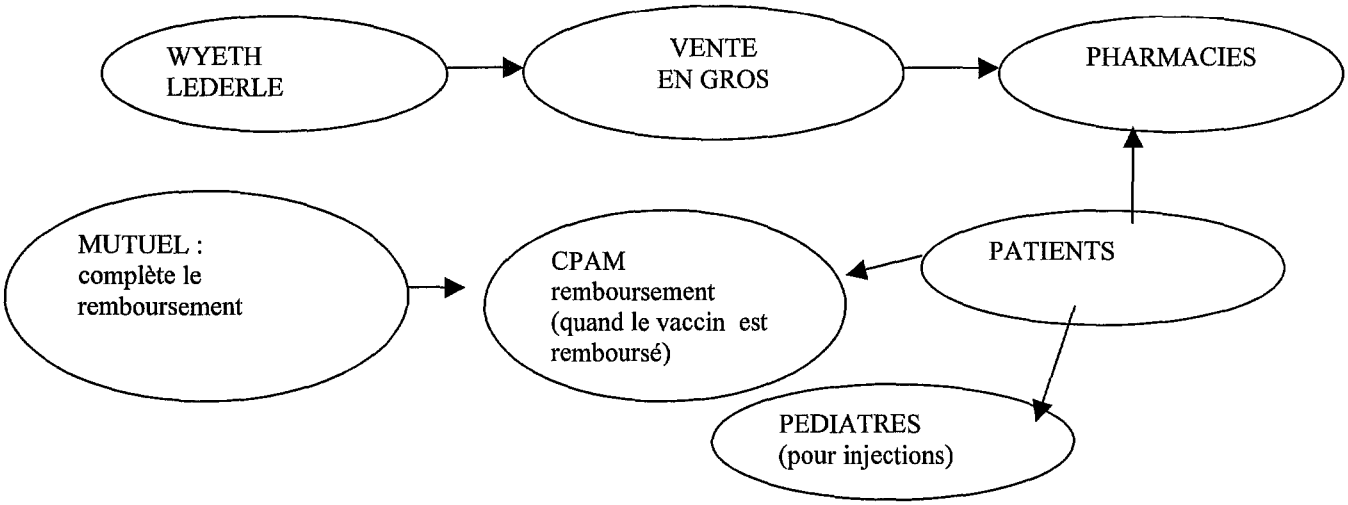
Shéma : l'approbation, le remboursement et la recommandation :



Prevenar® a reçu l'avis favorable de l'Agence européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA) en octobre 2000. Le Comité des Spécialités Pharmaceutiques s'est prononcé à l'unanimité pour la recommandation de Prevenar® chez les jeunes enfants âgés de 2 mois à 2 ans, pour la prévention des infections pneumococciques invasives (bactériémie, septicémie, méningite,

pneumonie bactériémique) causées par les 7 sérotypes de pneumocoque contenus dans le vaccin. Il faut maintenant que le CTV accepte le vaccin dans le calendrier vaccinal, ce qui pourra certainement entraîner son remboursement.

La distribution et l'administration :



XI. STRATEGIE

Prevenar® ayant reçu l'avis favorable de l'Agence du Médicament en février 2001, la stratégie veut que son lancement se fasse en avril 2001, avant l'acquisition du remboursement prévu pour septembre 2001.
Le lancement aura donc lieu le 4 Avril 2001.

XI.1 Pré-lancement :

L'entrée des vaccins de Wyeth Lederlé sur le marché se fait par le réseau Sodilac qui a déjà sa place et sa réputation sur le marché pédiatrique avec toute sa gamme de lait infantile (11% du CA de WL en France)

Carte Nutrition : « Sodilac -WL Vaccins »
La Distribution d'une carte de visite permettra une première porte d'entrée pour WL Vaccins chez les Pédiatres :
" Nutrition – vaccin : 2 Actes clés pour la santé de bébé ".
Cette carte sera remise systématiquement aux pédiatres durant le mois précédent la mise sur le marché du vaccin (le 2 avril) dans le but de se familiariser avec le nom W.L vaccins et de créer une attente chez le Pédiatre.

Brochure institutionnelle :
Cette brochure aura pour rôle de présenter WL dans l'histoire des vaccins, car une longue expérience dans ce domaine est né aux Etats Unis depuis le début du siècle. Cette brochure

présentera aussi les projets de Recherche et Développement que met en oeuvre WL pour des vaccins futurs.

XI.2 Plan de lancement :

ACTIONS	OBJECTIFS	DATE
Surveillance du réseau au sujet de *S. Pneumoniae*	Réactiver un réseau excitant pour les pédiatres et les ORL. Entrer dans le domaine du *S. Pneumoniae* et obtenir des sources de communications sur le sujet. Utiliser ce réseau pour organiser des Meetings pour les Pédiatres.	Dec 00 / fev. 01
Club santé	Sensibiliser les journalistes du grand public aux problèmes de santé publique posé sur *S.Pneumoniae*.	Janv 01
Publication de presse au niveau du marketing européen	Annoncer l'arrivée du vaccin, communiquer l'expérience de WL dans le domaine des vaccins.	Janv. 01
Programme de FMC	Organiser des conférences pour les pédiatres sur le problème du pneumocoque en France. Programme préparé et validé avec des experts ORL et des pédiatres spécialisés dans le vaccin en 2000. Objectif: garantir une bonne compréhension sur le problème de santé publique posé par le pneumocoque en France parmi tous les pédiatres français.	Jan-mars 01
Réunion de lancement	Motiver la force de vente et l'imprégner de la campagne.	Mars 01
Conférence de presse de lancement	Présentation du vaccin aux journaux médicaux et grand publics.	Mars 01
Mailing de lancement	L'adapter aux ciblages Ciblage: - Pédiatres de villes (3500) et MG (60 000). - Pédiatres d'hôpital spécialisés dans les maladies infectieuses (500) et pédiatres dans les PMI (1000) - ORL de villes (3000) - Pharmacien (225 000) - Pédiatres pneumologues (300)	Mars 01
Presse.	- Lettre de lancement dans la presse médicale (MG et Pharmaciens) - Séries d'annonce presse (presse Médicale et presse Grand Public: dans le but de sensibiliser les gens à ces maladies, aux	Mars 01 Mars sept 01

	vaccins et à WL dans le domaine des vaccins) - Images dans la presse médicale. - Lettre annonçant le remboursement.	 Sept nov 01 Sept 01
Meetings de lancement: vidéoconférence ou discussions avec des experts régionaux	- Présentation de Prévenar - Evènements notables au sujet du vaccin - Ciblage: Pédiatres de villes et MG à tendance pédiatrique.	Avril mai 01
Introduction d'enquêtes	Donner 3 doses primaires de vaccins (3X3) à chacun des pédiatres + à quelques MG à tendance pédiatrique. Collecter leurs opinions (enquête basée sur les résultats d'étude du marché parental). Objectif: les forcer à l'essayer et l'offrir aux parents dans le but de déclencher davantage de vaccinations.	Mars 01 juin 01
Echantillons	Les échantillons sont très importants en France, historiquement ils ont été implantés par Aventis Pasteur et c'est un argument commercial très important. Les échantillons sont distribués directement aux médecins avec comme objectif de créer l'implantation.	A partir de mars 01
Programmes de Marketing Direct	Reprendre les opérations en détails, installer des programmes de relations de marketing directs pour cibler ceux qui ne sont pas vus ou peu vus (ORL et Pneumos)	Mars 01
Meeting pour la présentation de Prevenar aux organisations de Pharmaciens	Organisation de meetings pour présenter Prevenar aux groupes pharmaceutiques Objectif: s'étendre aux plus de pharmaciens possibles dans un temps limité.	Mars à juin 2001
Mettre en place une Hotline	Pour les Médecins, Pharmaciens et les parents, pouvoir donner des informations en temps réel.	Dès mars 2001
Forces de ventes extérieures	Support pour la force de ventes des MG (et ORL) pour 6 mois après le remboursement	A partir de sept. 01
Day care centers	Rencontre des parents, présentation par un pédiatre. Kit fournis	Avril dec
Lobbying	- Permanent au niveau public en général - Continuer le lobbying politique - Invitations au congrès ESPID et ICAAC	Annuellement
Participations dans les principales conférences pédiatriques en France	**SFP(Société Française de Pédiatrie)** : 16-19 mai 2001. **Congrès Médecine et Enfance**: dec 01 **JPP**: janv. 2001 **MEDEC 2001**: 13-16 mars **JIRP (2es Journées Interactives de Réalités Pédiatriques)** :29-30 mars **REESPIR IV (Infectiologie) :** 29-30 mars	Annuellement
Matériel pour la force de	Remis médecins	Février à août 2001

ventes: Cibler la visite: 3500 pédiatres de ville 10 000 MG centre de santé et PMI pharmaciens aux alentours des cabinets des pédiatres services pédiatriques 3 cycles en 2001	Remis pharmaciens Video: WL dans le domaine des vaccins. Points de vue des leaders concernés.	
Conférence de presse de remboursement	Parler du remboursement et l'intégrer dans le programme de vaccinations dans un futur proche.	Sept. 01
Prime d'encouragement	Motivation de la force de vente	Mars à dec
Développement d'un site internet	Image de l'innovation Présentation des sujets par les leaders d'opinions Organisation de débats sur internet. Adaptation du site pneumo.com	2nd semestre
Kit d'injection	Préparation et distribution d'un kit d'injection (seringue remplie avec 2 aiguilles) Objectif: fournir un service adapté au marché français où aucun des médecins n'a le nécessaire d'injection dans leur cabinet et aucun vaccin n'est fourni sans cela.	Annuellement (jusqu'à la disposition de seringues préremplies).

XI.3 Le déroulement du lancement

A. La formation des équipes de Visiteurs Médicaux (V.M):

Comment s'est déroulée la formation des équipes?

1. **Formation à distance**
   - envoie des modules à domiciles.
   - suivi par envoie des quizz.
   - correction des quizz/ envoie des réponses

   Début de la formation: elle commence 1 an ½ avant le lancement du produit.
   - Module I: L'IMMUNOLOGIE (20/10/99)
   - Module II: LES VACCINS (24/03/00)
   - Module III: LE PNEUMOCOQUE (9/11/00)
2. **Formation des directeurs de zone sur l'ensemble des modules + utilisation des posters (décembre 2000)**

   Cette formation ne se fait pas à distance, comme la première pour les V.M. Elle se fait avec le responsable Formation de Wyeth Lederlé.
3. **Formation en plénière (janvier 2001)**
   - révisions des modules I, II, III:

     Formation descendante / diaporama

     Interactivité / sous-commission (travail sur posters en groupe de 4).

- Présentation des études Prevenar® (par le service Médical de W.L)
- Exposé du professeur C. Olivier, Chef de Service Pédiatrie (Colombes 92)

4. **Formation en plénière / sous-commission, Séville, mars 2001.**
   - Contrôle de connaissance (30 questions / tous modules + Prevenar®)
   - Quizz
   - Training en sous-commission avec traitement des résistances.

B. La réunion de lancement:

Déroulement sur une semaine en Mars 2001 :
Séminaire organisé pour :

- ✓ Présentation de la campagne
- ✓ Training
- ✓ Motivation des équipes.

C. Visite médicale:

1) Aide De Visite (ADV): 2 parties

L'ADV a pour but d'aider le Visiteur Médical lors de sa visite chez le médecin. C'est un support de visite. Il se compose en 2 parties :

1ERE PARTIE: EPIDEMIOLOGIE

Points clés:

- ✓ Le pneumocoque est responsable de maladies sévères: 1ère cause de méningites bactériennes chez le nourrisson entre 2 et 12 mois.
- ✓ Le pneumocoque est de plus en plus résistant aux antibiotiques, aujourd'hui vous gérez, mais demain…

2EME PARTIE: LE VACCIN PREVENAR

Points clés:

- ✓ 1er et seul vaccin pneumococcique efficace chez l'enfant de moins de 2 ans.
- ✓ Un seul vaccin qui couvre 80% des maladies invasives au pneumocoque et 90% des pneumocoques résistants
- ✓ Un vaccin hautement efficace sur les maladies sévères (méningites): ≥ à 90% d'efficacité.
- ✓ Un impact sur la partie des otites moyennes aiguës pneumococciques qui ennuient le médecin car elles sont résistantes et récidivantes.
- ✓ Un vaccin bien toléré.

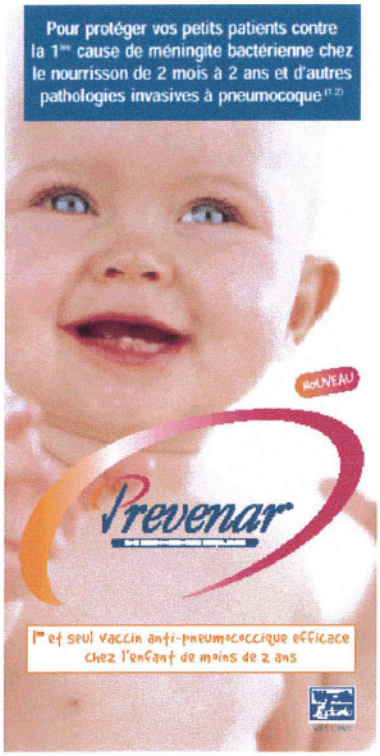
Message clé sur lequel le visiteur insiste :

> Prevenar® est le 1er et seul vaccin contre la première cause de méningites bactériennes des nourrissons et le 1er et seul vaccin qui peut vous apporter une solution au problème des pneumocoques résistants aux antibiotiques.

2) Remis de visites

Ce sont des documents que les visiteurs remettent aux médecins demandeurs qui désirent en savoir davantage sur la maladie ou le produit.

a) Les remis systématiques



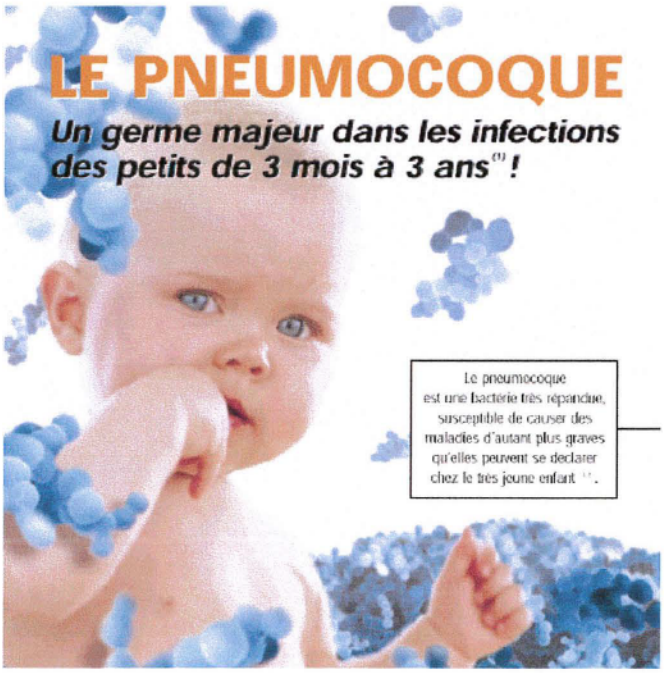
LA FICHE POSO

Ref. PRV01 004

Cible :MG, Pédiatres, Pharmaciens

Objectif : Laisser aux médecins (ou pharmaciens) toutes les informations pratiques pour l'administration de Prevenar : schéma vaccinal, mais aussi mode de conservation ou d'administration

N.B. : Cette fiche contient les mentions légales qu'il est obligatoire de remettre au médecin ou au pharmacien quand on parle du vaccin.



LE LEAFLET PNEUMOCOQUE

Ref. PRV01 007

Cible : Grand Public

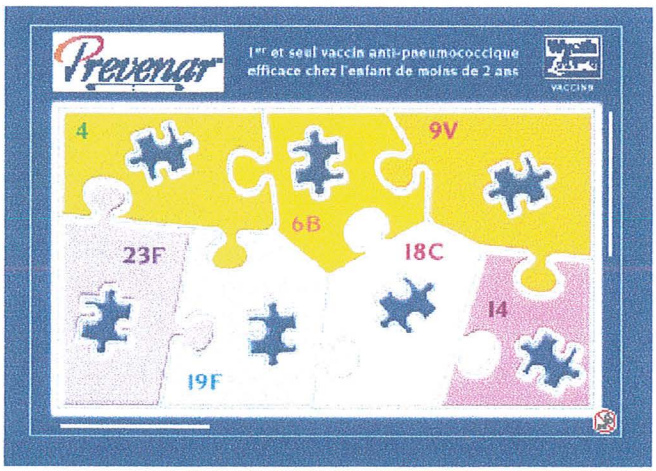
Objectif : Mettre à disposition du médecin et du pharmacien un document pouvant être remis au grand public et permettant d'expliquer ce qu'est le pneumocoque, de quoi il est responsable et en quoi est-ce un problème.

LES POST-IT

Ref. PRV01 018

Cible : Pédiatres, MG, Pharmaciens

Objectif : Mémorisation!
Ce remis est un élément clé pour la mémorisation de Prevenar par le médecin.
L'objectif est qu'il le garde sur son bureau pour avoir face à lui le schéma de vaccination Prevenar (outil pratique pour lui).



LE REMIS-CONJUGAISON

Ref. PRV01 014

Cible : Pédiatres, MG

Objectif : Expliquer visuellement et de façon ludique la complexité de la technique de conjugaison, pour marquer l'interlocuteur sur l'aspect complexe et long de cette technique (ce qui permet d'expliquer à la fois le prix et l'impossibilité de le mélanger aux autres).
Cet élément sera utilisé en démonstration et non remis

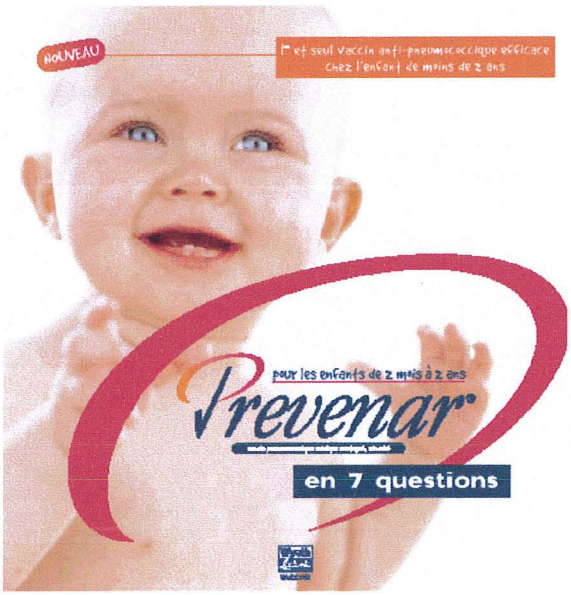
b) Les remis optionnels

LA BOITE DISTRIBUTRICE DE NECESSAIRES A INJECTION

Ref. PRV01 002

Cible : Pédiatres et MG prescripteurs

Objectif : Ce remis est majeur car il permet « d'officialiser » l'engagement à la prescription. A remettre aux médecins motivés à prescrire une boîte de nécessaires à injection qui pourra être réapprovisionnée. Chaque boîte contient 50 nécessaires à injection. La boîte doit être remise au médecin qui a manifesté son souhait de prescrire.



LA BROCHURE 7 QUESTIONS

Ref. PRV01 017

Cible : Pédiatres, MG, Pharmaciens

Objectif : Pour ceux qui veulent en garder un peu plus que les informations pratiques contenues dans la fiche poso, un document contenant les informations essentielles sur Prevenar.

c) Les TAP

Vaccinations

Les vaccins antipneumococciques conjugués : un espoir pour la France ?

mt

LE TAP REINERT AVRIL 2000

Ref. PRV01 003

Cible : Pédiatres, MG, Pédiatres hospitaliers

Objectif : Présentation (en français) du vaccin et de la couverture qu'il apporte dans les différentes pathologies pneumococciques en France. Une bonne explication de la différence entre un vaccin polysaccharidique simple et un vaccin polysaccharidique conjugué. Un TAP signé par le Vice-Président du Comité technique des vaccinations.

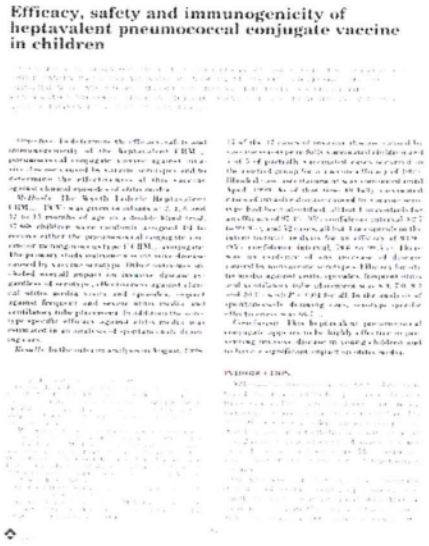
Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children

LE TAP BLACK

Ref. PRV01 009

Cible : Pédiatres, toute cible hospitalière

Objectif : Pour ceux qui en veulent plus ou doutent ! Remis des grandes études d'efficacité sur Prevenar avec un résumé des points clés (le TAP étant lui en anglais) en français sur la pochette. A retenir : l'excellente efficacité dans les maladies invasives, l'impact sur les otites, les tableaux de tolérance, montrant que la tolérance est très bonne et que les effets secondaires n'augmentent pas au fur



Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children

LE TAP BLACK

Ref. PRV01 009

Cible : Pédiatres, toute cible hospitalière

Objectif : Pour ceux qui en veulent plus ou doutent ! Remis des grandes études d'efficacité sur Prevenar avec un résumé des points clés (le TAP étant lui en anglais) en français sur la pochette. A retenir : l'excellente efficacité dans les maladies invasives, l'impact sur les otites, les tableaux de tolérance, montrant que la tolérance est très bonne et que les effets secondaires n'augmentent pas au fur

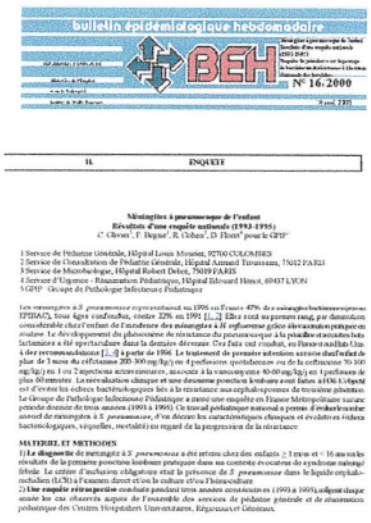
bulletin épidémiologique hebdomadaire

BEH N°15/1999

INFECTIONS INVASIVES A HAEMOPHILUS INFLUENZAE, LISTERIA MONOCYTOGENES, MENINGOCOQUE, PNEUMOCOQUE, STREPTOCOQUES GROUPE A ET GROUPE B, EN FRANCE EN 1997 EVOLUTION 1991-1997

A C de Benoist, E Laurent, V Goulet
Institut de Veille Sanitaire

I. OBJECTIFS ET MODALITES DU SYSTEME DE SURVEILLANCE



bulletin épidémiologique hebdomadaire

BEH N° 16/2000

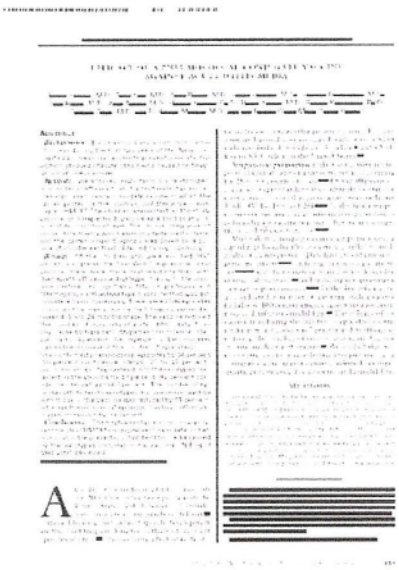
II. ENQUETE

Méningites à pneumocoque de l'enfant
Résultats d'une enquête nationale (1993-1995)

LES TAP BEH15/1999 ET BEH 16/2000 (MENINGITES)

Cible : toute cible ville et hôpital

Objectif : TAP remis sur demande du médecin pour faire prendre conscience ou répondre aux questions sur la réalité des maladies invasives à pneumocoque en France. Le pneumocoque, ce n'est pas que l'otite mais aussi des maladies graves dont l'épidémiologie est connue en France et relatée par ces 2 papiers provenant de l'Institut de Veille Sanitaire.



TAP Etude Finlandaise (Kilpi)

Cible : plutôt hôpital

Objectif : Ce TAP ne sera remis que sur demande. Il s'agit d'une étude sur l'impact de Prevenar dans l'OMA. Les résultats principaux de cette étude sont déjà dans les RCP.

d) Plan de remis

Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Fiche poso Post-it Leaflet pneumocoque Grand Public (Boîte distributrice de nécessaires à injection)	• Echantillons • Brochure 7 questions • Remis conjugaison • (Boîte distributrice de nécessaires à injection)	• TAP Reinert • Leaflet pneumocoque Grand Public • (Boîte distributrice de nécessaires à injection)	• TAP • Post-it • (Boîte distributrice de nécessaires à injection)

+ Brochure institutionnelle Wyeth-Lederlé Vaccins pour ceux qui ne l'auraient pas eue.

D. Action d'environnement:

a) Congrès

Participation à de nombreux congrès nationaux (pédiatrie, MG, ORL):
Présence d'un stand et participation d'un leader d'opinion pour un symposium au sujet de notre produit.

MEDEC 2001:
Lieu: Palais des Congrès, Porte Maillot (13-16 mars)
Symposium: " Apport du nouveau vaccin pneumococcique conjugué dans les infections à pneumocoque de l'enfant." **15 mars 2001.**

JIRP (2es Journées Interactives de Réalités Pédiatriques)
Lieu: Palais des Congrès, Versailles (29-30 mars)
Symposium: "Tolérance et efficacité d'un nouveau vaccin pneumococcique conjugué chez le jeune enfant", **30 mars 2001**.

REESPIR IV (Infectiologie)
Lieu: Palais des Congrès, Porte Maillot (29-30 mars)
Communication: Enquête épidémiologique "Instantané 2001 du pontage rhino-pharingé chez l'enfant", **29 mars 2001.**

SFP (Société Française de Pédiatrie)
Lieu: Palais des Congrès, Porte Maillot (16-19 mars)
Symposium: : " Apport du nouveau vaccin pneumococcique conjugué dans les infections à pneumocoque de l'enfant". **17 mai 2001.**

b) Information médicale

Mailing de lancement:
Le but de ce mailing est d'informer les médecins de la présence d'un nouveau vaccin sur le marché. Il est envoyé par la poste et comporte plusieurs cibles :

1er envoi le 2 avril 2001:
- ✓ Pédiatres de ville: 2 703
- ✓ Pédiatres hospitaliers: 3 687
- ✓ ORL, Pneumo, maladie infectieuse: 4 919
- ✓ MG à tendance pédiatrique: 1 036

2ème envoi le 6 avril 2001:
- ✓ MG: 55 346
- ✓ Pharmaciens hospitaliers: 4 380
- ✓ ORL libéraux: 500
- ✓ PMI: 1 258

Hotline:
Elle est mise en place le 2 avril pour répondre à toutes les questions du corps médical.
Les questions les plus fréquentes sont:
- Quel est le prix?
- Est-il remboursé?
- Aurez-vous le remboursement?

c) Information pour les pharmaciens d'officine

Presse
Parution d'une lettre de lancement dans la presse pharmaceutique à partir du **29 mars 2001.**

Mailing
Destiné aux pharmaciens d'hôpitaux le **6 avril 2001.**

Officine
- ✓ **Mailing via les caisses de grossistes**, par les 3 grossistes: Alliance Santé, OCP, CERP.
- ✓ **Mailing lettre de lancement + minicarte Fahrenberger** envoyées à toutes les pharmacies le 4 avril 2001 par le semp.
  Nombre: 23 300.
- ✓ **Fiches inpex** adressées les 2 et 3 mai 2001 à toutes les pharmacies.
  Nombre: 23 300.
- ✓ **Visite** des principales pharmacies proches des cabinets de pédiatre par le réseau Sodilac.
  Matériel de visite: Fiche poso, Leaflet pneumo.
- ✓ **Réseau externe** de soutien de la visite Médicale pendant les deux premiers mois.
  Objectif: maximiser l'information sur le vaccin.

d) Presse

- ✓ **Invitation de journalistes médicaux**: 31 août 2000
  Au congrès **WCVI** (World Congress on Vaccines and Immunization 2000 of Europe) à Liège (Belgique).

- ✓ **Communiqué de presse**: octobre 2000
  Avis favorable pour Prevenar® par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP)
- ✓ **Dossier de presse**: 12 décembre 2000
  Sur la résistance aux antibiotiques, suite à l'ICAAC (40th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chimiotherapy – Toronto 2000).
- ✓ **Club santé (Venise 25-28 janvier 2001):** 27 janvier 2001.
  Une journée consacrée "aux infections pneumococciques de l'enfant: la situation actuelle en France."
- ✓ **Conférence de presse de lancement:** 15 mars 2001.
  Lors du congrès du Médec.
- ✓ **Plan presse:**
  Annonce presse 1 page, 2 pages ou 4 pages pour les différents journaux médicaux (avec les mentions légales obligatoires).

E. Documents destinés au grand public

- ✓ **Leaflet pneumocoque**
  Objectif: laisser aux médecins et aux pharmaciens un document pouvant être remis au grand public et expliquant ce qu'est le pneumocoque.
- ✓ **Leaflet Prevenar®**
  Objectif: : laisser aux médecins et aux pharmaciens un document pouvant être remis au grand public et expliquant ce qu'est Prevenar®
- ✓ **Affiche grand public**
  Objectif: affiche pharmacie et salle d'attente médecins
- ✓ **Couverture carnet de santé**
- ✓ **Publi-rédactionnel grand public**
  Objectif: publication dans la presse grand public. Expliquer au grand public ce qu'est le pneumocoque.
- ✓ **Annonce Presse grand public**
  Objectif: : diffusion dans la presse grand public: magazines *Parents, Enfants Magazine, Info Crèche, etc...*

F. Les actions de la visite médicale: RIM (Réunions d'Information Médicales)

Une opération en 2 temps:

1ère phase:

- Une demi-journée de formation par des intervenants régionaux: le 26 avril et le 15 mai.
- Animée par le Dr Cohen (Pédiatre, Hôpital Intercommunal de Créteil)
- En 2 parties:
  - Présentation du matériel pédagogique (Kit FMC).
  - Table ronde sur la "place de la prophylaxie dans les infections à pneumocoque pour les enfants de moins de 2 ans".

2ème phase

Réunions régionales organisées par les DR/VM (Directeur Régional / Visiteurs Médicaux) pour les pédiatres de ville (animées par les pédiatres formés):

- Dans le cadre d'un programme national de RP (Relation Publique) sur le thème: "pneumocoque chez l'enfant, actualités".
- Dans le cadre d'associations locales de FMC (Formation Médicale Continue).
- Présentations au cours de staffs hospitaliers.

Conclusion

Prevenar® montre un intérêt particulier quant à son utilisation, car la couverture vaccinale théorique contenant les 7 sérotypes a d'excellents résultats. Or le pneumocoque est responsable d'un grand nombre de maladies. Ainsi grâce à la toute nouvelle technique de conjugaison (prouesse technologique), ce vaccin provoque l'immunité contre *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants de moins de 2 ans. Son administration est en général bien tolérée et ne modifie pas significativement le profil des réactions générales habituellement associées aux vaccins administrés simultanément.

Prevenar® a été très attendu par les médecins. Ils sont tous d'accord sur le terme de "Révolution thérapeutique", mais la réticence subsiste encore dans le prix. Car en effet, il est très cher (495fr par injection). C'est pourquoi, il y a une attente particulièrement importante de la part du laboratoire pour le remboursement.

Mais, tout n'est pas gagné, car le CTV (comité Technique de Vaccination) élabore le calendrier de vaccination spontanément et Prevenar® n'est pas placé dans les priorités. En effet le calendrier a imposé dernièrement le vaccin contre la grippe pour les plus de 65 ans ainsi que le ROR-Vac pour les moins de 12 ans.

Cependant, tout porte à penser que le remboursement se fera car nous apprenons dans la presse anglaise que le gouvernement britannique demande la vaccination contre la méningite pour tous les enfants de moins de deux ans (The Sunday Telegraph- 24 novembre 2001). Ainsi le gouvernement britannique réfléchit à un programme de vaccination contre la méningite de tous les enfants de moins de deux ans, soit 1,4 millions d'enfants. Cette vaccination « préviendrait 40 cas annuels de mort par méningite bactérienne et réduirait l'incidence des pneumonies et des infections des oreilles ». D'après un des membres du comité sur la vaccination et l'immunisation, la décision devrait prochainement être approuvée. Reste le problème du coût, car chaque dose de vaccin s'élève à 40 livres. Et, d'après Wyeth Lederlé, le programme engendrerait des économies puisqu'il éviterait l'admission à l'hôpital pour pneumonie d'un enfant sur 200.

Cette décision aura alors, peut-être, une influence sur l'intégration de Prevenar® dans le Calendrier Vaccinal Français. Nous sommes donc en pleine expectative, et avec de tels résultats, tout porte à croire que le gouvernement français sera favorable.

REFERENCES

1 - **Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°16/2000, 18 avril 2000**

2 - **Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n°15/1999, 13 avril 1999**

3 - **Mehl-Auget I, Vaillant V, Goulet V,**
Surveillance des méningites et des bactériémies à Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Listeriamonocytogenes et Streptococcus pyogenes, 1987-1994,
Réseau National de Santé Publique. Rapport du réseau EPIBAC, 1994

4 - **Bourrillon A et al,**
Pédiatrie pour le praticien,
3ème éd., 2000 ;339

5 - **Doit C et al**
Méningites bactériennes de l'enfant, épidémiologie des germes et de la résistance aux antibiotiques
Presse Med 1998 ; 27 :1177-82

6 - **Enquête sur les infections invasives à pneumocoque chez l'enfant de moins de 2 ans en France,**
Institut Louis Harris, déc. 2000

7 - **Reinert P**
Les vaccins antipneumococciques conjugués : un espoir pour la France ?
Med Ther 2000 ; 6 :270-272

8 - **Bingen E, Bourrillon A**
Pneumocoque résistant en pédiatrie : incidences thérapeutiques
Presse Med, 1995, 24:137-142

9 - **Olivier C et al,**
Bactériémies et septicémies communautaires en pédiatrie générale ; expérience de deux années consécutives : 1998 et 1999
Flammarion Med Sc., Journées Parisiennes de Pédiatrie 2000

10 - **Grimprel E, Floret D**
Bactériémies et septicémies à pneumocoque : enquête nationale multicentrique
Med Mal Infect. 1994 ;24S:975-81

11 - **Marguet C, Bocquel N, Mallet E**
Epidémiologie des pneumopathies communautaires de l'enfant. Données actuelles
Arch Pédiatr 1998 ;5, Suppl :9s-13s

12 - **Djuretic T, Ryan MJ, Miller E, Fairley CK, Goldblatt D**
Hospitalisation admissions in children due to pneumococcal pneumoniae in England

J of Infect 1998 ;37:54-58

13 - **Geslin P,**
Centre National de Référence des Pneumocoques,
Rapport d'activité 94-95

14 - **Geslin P**
La menace pneumocoque : évolution des résistances
Méd et Enfance 1997, 10, Suppl :3-4

15 - **Gaillat J**
Epidémiologie des infections systémiques à *Streptococcus pneumonia*
Presse Med 1998 ;27 :9-16

16 - **Bourrillon A et al,**
Pédiatrie pour le praticien,
3ème édition, Masson, 449-470

17 - **Cohen R**
Otite de l'enfant : quelle antibiothérapie ?
Rev du Prat 1999 ;13 :476,1737-40

18 - **Gehanno P**
Otite moyenne aiguë de l'enfant : attention aux résistances bactériennes !
Rev du Prat 1999 ;13, 448 :201-204

19 - **Chiffres sur les otites moyennes suppurées et non suppurées en France,**
Source Addims-Dorema printemps 2000

20 - **Triglia JM, Nicollas R,**
Aérateurs transtympaniques,
Méd Mal Infect 1998 ; 289, S :74-8

21 - **Geslin P**
Streptococcus pneumoniae : sérotypes , souches invasives et résistantes aux antibiotiques
Presse Med 1998 ; 26 : S21-7

22 - **Geslin P et al,**
Centre National de Référence des Pneumocoque
Rapport d'activité année 1996

23 - **Geslin P,**
La Lettre de l'Infectiologue 1994, tome IX

24 - **Doit C, Bourrillon A, Bingen E**
Epidémiologie des germes et de la résistance aux antibiotiques
Presse Med 1998 ; 27 :1177-82

25 - **Tomasz, N**
Engl Med 1995 ;333 :514-5

26 - **American Academy of Pediatrics**
Technical report « Prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis
Pediatrics 2000 ; 106, 2, 367-76

27 - **Levine et al**
Risk factors for invasive pneumococcal disease in children : a population-based case control study in North America,
Pediatrics, March 1999 ; 103, 3

28 - **Takala et al,**
Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland
JAMA, 1995 ; 273, 11

29 - **Floret, Collet, Burtin**
Risque infectieux chez l'enfant en crèche
Rev du Prat 1992 ; 42-14

30 **Floret D**
Incidence des infections en crèche. Comparaison des différents modes de garde.
Arch Pédiatr 1999 ; 6 Suppl 3 :615-7

31 **Floret D**
Crèches : quels risques infectieux ?
Rev du Prat, 1999 ; 1641-3

32 - **Gehanno et al,**
Enquête nationale sur les otites d'évolution prolongée de l'enfant hospitalisé (3 mois à 3 ans).
Med Mal Infect, 1999 ; 28, S :23-32

33 - **Wald et al**
Frequency and severity of infections in day care
J Pediatr 1998, 112 : 540-6

34 - **Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.**
9è conférence de Consensus en Thérapeutique anti-infectieuse :
« Les méningites purulentes communautaires » 7 février 1996 Saint Etienne, texte court du consensus,
Med Mal Infect 1996 ;26 n°spécial décembre, 945-51

35 - **Cohen R, de la Rocque F, Boucherat M, Doit C, Bingen E, Geslin P**
Otites à pneumocoque : les leçons des échecs.
Med Mal Infect 1994 ;24 Spécial :1004-9

36 - **Reinert Ph. et al**
Tolérance et immunogénicité de Prevenar® administré simultanément avec le Pentacoq chez le nourrisson à l'âge de 2 mois.
World Congress on Vaccines and Immunization, Liège, 2000

37 - **Dagan R et al**
Reduction of resistant penumococcal nasopharyngeal colonization in toddlers attending day care centers after vaccination with a 9-valent CRM197 conjugate pneumococcal vaccine.
South Africa, 2nd ISPPD 2000

38 - **Mbelle N et al**
Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of nonavalent pneumococcal conjugate vaccine.
JID 1999 ;180 :1171-6

39 - **Lehman D et al,**
Effect of pneumococcal vaccine on morbidity from acute lower respiratory tract infections in Papua New Guinean children
Ann Trop Paediatr 11:247-257, 1991

40 - **Fiore AE et al,**
Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine from preschool-age children with chronic disease
Emerging Infectious Diseases, Vol.5 n°6 November-December 1999

41 - **Douglas RM, Miles HB**
Vaccination against Streptococcus pneumoniae in childhood : Lack of demonstrable benefit in young Australian children
J Infect Dis 149:861-869, 1984

42 - **Mäkela PH et al,**
A study of the pneumococcal vaccine in prevention of clinically acute attacks of recurrent otitis
Rev Infect Dis 3:s124-s132, 1981

43 - **Teele DW, Klein JO**
Use of pneumococcal vaccine for prevention of recurrent acute otitis media in infants in Boston
Rev Infect Dis 3:s113-s118, 1981

44 - **Novak et al,**
Emergence of vancomycin tolerance in Streptococcus pneumoniae.
Nature 1999; 395 : 590-93

45 - **Tomasz et al**
Multiple antibiotic resistance in a bacterium with suppressed antolytic system.
Nature 1970; 227 : 138-40

46 - **Mc Cullers JA et al,**
Isolation and characterization of vancomycin-tolerant Streptococcus pneumoniae from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescent meningitis.
J. Infect. Dis. 2000 ; 181 (1) : 369-73

47 - **Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**
Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : Infections O.R.L. et respiratoires basses : Rhinopharyngite aigüe
Med. Infect. 1999; 29, 4, 221-225

48 - **Henri Shinefield**
"Conjuguate pneumococcal vaccination in children : a significant preventive strategy"
Symposium on pneumococcal infections disease in children.
Instituto Superiore della Sanita. Roma, Jan 21-23, 2001

49 - **10ème Conférence de consensus en thérapeutique anti infectieuse**
Les infections O.R.L. (Texte court)
Med Mal Infect. 1996 ; 26 (Supplément Juin)

50 - **Dagan et al,**
SPR Boston, May 2000

51 - **Ramsay M et al,**
Post marketing effectiveness and short term efficacy in adolescents and toddlers
Lancet, 2001; 357: 195-6

52 - **Fenoll A et al,**
Evolution of streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain : update (1990 to 1996))
Journal of Clinical Microbiology, Dec 1998 ; 3447-3454

53. **Berche et al**
Epidémiologie des bactéries rencontrées au cours des otites moyennes aiguës de l'enfant.
Méd Mal Infect. 1997 ; Spécial : 388-96

54. **Black S et al**
Efficacy, safety, immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.
Pediatr Infect, Dis J 2000 ; 19 : 187-195

55. **RCP Prevenar**

56. **Dossier d'AMM. Expert Report Sept.99.**

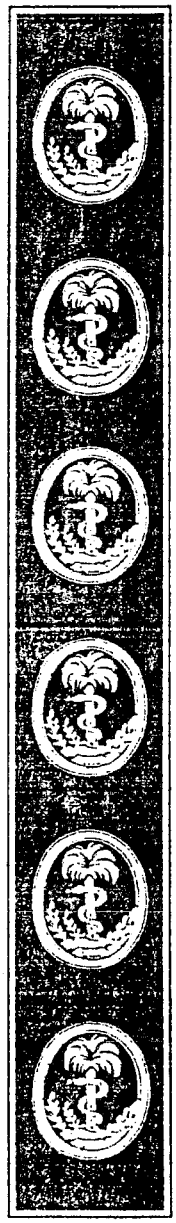
57. **Dossier d'AMM. oct.99 : Etude Kaiser (118-8)**

58. **Eskola J et al.**
Potential of bacterial vaccines in the prevention of acute otitis media.
Pediatr. Infect. Dis J 2000 ; 19 :72-7

59. **H.J. Schmitt et al**
" Immunogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPNC) given concomitantly with a 5-component DTAP-IPV-Hib vaccine"
abstract du 19th annual ESPID meeting (26-28 mars 2001 à Istanbul)). Tthème principal du meeting : "Epidemiology of vaccine-preventable diseases".

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

imp. commerot - Grenoble