



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8813

Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the prevention of pneumococcus infections for children and adolescents.

This report aims at providing public authorities with specific recommendations on Vaccination against pneumococcus.
Version validée par le Collège de
Mai 2015

I INTRODUCTION ET QUESTION

Streptococcus pneumoniae est à l'origine de plusieurs pathologies incluant des infections invasives telles la méningite, septicémie, pneumonie et otite avec bactériémie, ou bactériémie occulte et des infections muqueuses non invasives comme les pneumonies communautaires sans bactériémie (CAP - *Community Acquired Pneumonia*), les Otites Moyennes Aiguës (OMA) et les sinusites.

S. pneumoniae colonise le nasopharynx et sa transmission se fait par voie aérienne.

Sur base du typage capsulaire, on distingue 93 sérotypes (ST) de *S. pneumoniae*, mais seul un nombre restreint d'entre eux est responsable des Infections Invasives à Pneumocoque (IIP).

Un premier vaccin pneumocoque conjugué à 7 valences (PCV7) a été introduit dans le schéma vaccinal en 2004. Deux vaccins conjugués sont actuellement enregistrés pour la vaccination de l'enfant. Ils contiennent respectivement 10 (PCV10) et 13 valences (PCV13).

Pour le vaccin PCV10, 8 ST sont conjugués à une protéine d'*Haemophilus influenzae* non typable et les ST 18C et 19F sont respectivement conjugués à l'anatoxine tétanique et à l'anatoxine diphtérique (voir Table 1). Pour le PCV13, comme c'était le cas pour le PCV7, tous les ST sont conjugués individuellement à la toxine diphtérique modifiée.

Les vaccins PCV10 et PCV13 ont été approuvés par les agences d'enregistrement sur base des études d'immunogénicité démontrant une non-infériorité des anticorps mesurés par ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) et de leur activité opsonophagocytaire mesurée en OPA (*Opsonophagocytic activity*)¹ par rapport au PCV7.

¹ Test immunologique qui permet d'évaluer la fonctionnalité des anticorps.

Table 1 : Composition des vaccins pneumocoques conjugués

Vaccin	Sérotypes			Protéines porteuses
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F			CRM 197
PCV10 (Synflorix™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F		Protéine-D d' <i>H. influenzae</i> non-typable (sauf 18C et 19F) Anatoxine tétanique (18C) Anatoxine diphtérique (19F)
PCV13 (Prevenar 13™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F	3, 6A, 19A	CRM 197

Mots clés et MeSH *descriptor terms*²

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Vaccine	Vaccine	Vaccinatie	Vaccination	
Child	Child	Kinderen	Enfants	
	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pneumoniae	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

II RECOMMANDATIONS

1 Indications et schéma vaccinal de PCV10 et PCV13

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée chez tous les nourrissons. Les deux vaccins PCV10 et PCV13 sont enregistrés pour l'immunisation active des enfants contre les IIP, les CAP et les OMA causées par le *S. pneumoniae*.

Sans tenir compte des effets indirects potentiels de la vaccination de l'enfant dans la population adulte non vaccinée (augmentation graduelle des sérotypes non-vaccinaux et tendance à l'augmentation de l'incidence globale des IIP), les deux vaccins présentent un profil qui convient à l'épidémiologie actuelle des infections à *S. pneumoniae* chez l'enfant en Belgique.

En l'état actuel des données épidémiologiques disponibles chez les adultes non vaccinés, le Conseil recommande donc les deux vaccins PCV13 et PCV10 de manière équivalente. Cependant une surveillance renforcée de l'évolution de cette épidémiologie et des ST circulants dans la population (enfants et adultes) doit impérativement être poursuivie afin de pouvoir modifier si nécessaire la recommandation vaccinale et le choix du vaccin dans le futur.

De manière générale :

- Pour les deux vaccins, le schéma vaccinal comporte 3 doses de vaccin conjugué (2+1) aux âges de 8, 16 semaines et 12 mois (primovaccination complète).
- Pour les prématurés (< 37 sem), un schéma en 4 doses est recommandé (3+1) aux âges de 8, 12, 16 semaines et 12 mois.

Cas particuliers :

- Le PCV10 n'est indiqué que chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.
- Le PCV13 peut également être utilisé chez l'enfant plus âgé (jusque 17 ans) pour les mêmes indications.
- Chez l'adulte, le PCV13 est indiqué pour la prévention des IIP et des CAP.
- Au-delà de l'âge de 2 ans, une dose de PCV13 est recommandée aux enfants présentant un risque fortement accru d'IIP (voir fiche 10), à savoir principalement les sujets infectés par le VIH ou ceux qui sont atteints de la drépanocytose.

2 Effets indésirables

Les vaccins conjugués sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables les plus souvent cités sont : fièvre, irritabilité, érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination, somnolence, sommeil de mauvaise qualité.

Dans ce cas, l'érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination peut être de 2,5 à 7 cm après la dose de rappel et sont plus fréquents chez les enfants plus âgés (2 à 5 ans).

Pour une description complète, nous nous référons à la notice pour le public de l'AFMPS et aux données générales du CBIP concernant les vaccins Prevenar 13® et du Synflorix ® :

<http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/notices/>

http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm

Table 2 : Résumé de l'efficacité vaccinale anti-pneumococciques sur les IIP

	Sérotype	EV % IIP	95 % CI	Ref.
PCV 13				
≥ 2 doses < 1an ou 1 dose après 1 an	ST inclus dans PCV7	90	34 - 98	Andrews
≥ 1 dose	ST inclus dans PCV7	83	35 - 96	Andrews
2+1 doses	6 sérotypes additionnels de PCV13 (plus 6C)	79,0	25 - 94	Andrews
2 doses < 1 an	6 sérotypes additionnels de PCV13 (plus 6C)	80,0	43 - 93	Andrews
1 dose > 1 an	6 sérotypes additionnels de PCV13 (plus 6C)	73,0	50 - 85	Andrews
≥ 2 doses < 1an ou 1 dose après 1 an	estimation groupée pour tous ST inclus dans PCV13	75,0	58 - 84	Andrews
≥ 2 doses < 1an ou 1 dose après 1 an	ST 6A	98,0	64 - 99,8	Andrews
	ST 7F	91,0	70 - 98	Andrews
	ST 19A	67,0	33 - 84	Andrews
	ST 3	26,0	69 - 68	Andrews
2 +1 doses	ST présents dans PCV13	87,0	57 - 96	Deceuninck
PCV10				
2+1 doses	tous les ST PCV10	92,0	58 - 100	Palmu
3+1 doses	tous les ST PCV10	100,0	74,3 - 100	Tregnaghi
	tous ST	65,0	11,1 - 86,2	Tregnaghi
3+1 doses	tous les ST PCV10	83,8	65,9 - 92,3	Domingues
	ST 19A	82,2	10,7 - 96,4	Domingues
	ST 6A	14,7	- 311 - 82,3	Domingues
2+1 doses	tous les ST PCV10	99,0	89 - 100	Deceuninck
	ST 6A	67,0	8 - 88	Deceuninck
	tous les ST présents dans PCV13	85,0	67 - 93	Deceuninck

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le cas échéant, le président du domaine vaccination ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en pédiatrie, santé publique et épidémiologie étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail et par le groupe de travail permanent en charge du domaine vaccination, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

CAP	<i>Community acquired pneumonia</i>
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
EV	Efficacité vaccinale
Hib	<i>Haemophilus influenzae type b</i>
ICD	<i>International classification of diseases</i>
IIP	Infections invasives à pneumocoque
OMA	Otites moyennes aiguës
OPA	<i>Opsonophagocytic activity</i>
PCV- x	Vaccin pneumocoque conjugué à x valences
ST	Sérotype
RCT	<i>Randomized control trial</i> - études randomisées contrôlées

Epidémiologie

a. Infections invasives à Pneumocoque

Les IIP sont définies par la mise en évidence de *S. pneumoniae* à partir d'un fluide corporel normalement stérile (sang, liquide céphalorachidien, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide articulaire). Suite à la généralisation dans les pays industrialisés de la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) et à la réduction de l'incidence³ des infections invasives à Hib, les IIP représentent, à présent, la première cause d'infection bactérienne invasive chez l'enfant.

En Belgique, l'épidémiologie des IIP s'est fortement modifiée sous l'influence de la vaccination introduite en 2004 et généralisée à partir de 2007, avec le PCV7 suivi du PCV13 à partir de 2011. L'incidence des IIP chez les moins de deux ans est passée de 156/100.000 à 56/100.000

³ Le Centre national de référence rapporte une moyenne de 7,4 (4 -14) cas/année entre 2008 et 2012.

entre 2002 et 2013, soit une réduction de 64 % due à une chute notable des ST vaccinaux. La réduction de 22 % enregistrée dans la tranche d'âge 2-4 ans a été moins spectaculaire, l'incidence passant de 43/100.000 en 2002 à 33/100.000 en 2013 (Sabbe et al., 2014).

En 2013, les ST ont été identifiés dans 95 cas sur les 110 cas d'IIP recensées chez les moins de 2 ans. Parmi ceux-ci, 14 % étaient des ST vaccinaux PCV13 - PCV10, dont 2 ST uniquement présents dans le PCV13 (5 ST 19A et 2 ST 3) et 2 ST communs aux PCV10 et 13 (5 ST 7F et 1 ST 1). Les ST non-vaccinaux montrent une augmentation significative de 39 % par rapport à la période d'utilisation du PCV7, et les plus fréquents étaient les ST 10A, 12F, 24F et 33F (42 % des cas).

Dans la tranche d'âge 2-4 ans, les ST ont été identifiés dans 86 cas sur 101. Dans 66 % des cas, il s'agissait de ST additionnels de PCV13 – PCV10, dont 2 ST uniquement présents dans PCV13 (8 ST 19A et 3 ST 3) et 3 ST communs aux 2 vaccins (37 ST 1, 4 ST 5 et 4 ST 7F).

Sur l'ensemble des IIP chez les moins de 5 ans, les ST les plus fréquents ont été les 1, 12F, 19A, 24F and 33F (54 %).

Dans l'ensemble des IIP, ce sont surtout les bactériémies et les méningites qui diminuent. En Belgique, la diminution des bactériémies chez les moins de deux ans a été de 66 % entre 2002 et 2013 (passant d'une incidence de 71/100.000 à 24/100.000) et des méningites de 77 % (passant d'une incidence de 19/100.000 à 4/100.000). La diminution des pneumonies invasives était non significative à cause de l'augmentation des cas dus à des ST non PCV7 entre 2007-2011 (Sabbe et al., 2014).

La résistance à la pénicilline a été testée sur toutes les souches envoyées au laboratoire, tout âge et tout site confondu. La proportion des souches de *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline (Concentration Minimale Inhibitrice – CMI > 0,06mg/l) a diminué passant de 15,1 % en 2002 à 10,8 % en 2013. La résistance à la pénicilline est cependant plus élevée pour les souches isolées d'otites (24,5 %) que pour celles issues d'hémocultures (10 %) (Verhaegen, 2014).

Certains enfants présentent un risque accru de IIP, particulièrement les enfants infectés par le Virus Immunodéficience Humaine (VIH) ou présentant d'autres causes d'immunodépression ; ceux atteints de drépanocytose ou souffrant d'asplénie fonctionnelle/splénectomisés, les porteurs d'implants cochléaires, etc⁴.

Par ailleurs la promiscuité des enfants dans les groupes (nombre d'enfants par famille, fréquentation de crèches, etc.) augmente également la colonisation par *S. pneumoniae* et favorise ces infections.

b. Infections muqueuses non invasives

A côté de ces infections invasives, le pneumocoque est responsable d'une proportion importante d'infections bactériennes du tractus respiratoire supérieur et inférieur. Ainsi une étude sur les CAP hospitalisées en Belgique entre 2008 et 2009 chez les moins de 15 ans, a

⁴ Pour plus de détails : voir avis CSS 8561 (ou l'une de ces versions ultérieures revues) et la fiche spécifique du présent guide sur ce sujet.

démontré que 73,9 % de celles-ci relevaient d'une infection à *S. pneumoniae* (De Schutter et al., 2014).

De même 80 % des OMA sont causées par le *S. pneumoniae* et/ou l'*Haemophilus influenzae*. L'incidence des OMA en Belgique est estimée à 136/1000 enfant-année chez les moins de 4 ans (Beutels, 2006). Ces infections localisées sont à l'origine d'un coût médical et sociétal important.

Les vaccins anti-pneumococciques conjugués

Le PCV7 a été mis sur le marché en octobre 2004, introduit dans les programmes de vaccination des Communautés en 2007 et remplacé, en 2011 par le PCV13, sans l'organisation d'un rattrapage systématique pour les sujets vaccinés par PCV7. Le PCV10 est également enregistré en Belgique mais a été peu utilisé dans notre pays.

a. Réponse immunitaire

Pour le PCV13, deux études randomisées contrôlées (RCT) ont comparé l'immunogénicité suivant un schéma 2+1 PCV13 versus PCV7 (Esposito et al., 2010 ; Snape et al., 2010). Les réponses pour les ST communs étaient identiques pour les 2 vaccins. Après la dose de rappel PCV13, une concentration en IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ (considéré seuil protecteur contre les IIP) était atteinte pour les 13 sérotypes dans 88 % à 100 % des cas dans les 2 études. Un titre en OPA $\geq 1:8$ était atteint dans 93 % à 100 % des cas. Pour le ST1, si la réponse en OPA est plus faible après la primo-vaccination, elle est excellente après la dose de rappel. Par contre le ST 3 présente une hypo-réactivité à la dose de rappel. Le taux d'IgG induit par le ST 3 est le plus faible par rapport aux autres ST (Plosker, 2013). Le ST 6A contenu dans le PCV13 induit une réaction croisée en OPA vis-à-vis du ST 6C contrairement au ST 6B du PCV7 (Cooper et al., 2011).

Pour le PCV10, une étude randomisée menée en Europe suivant le schéma 2+1 a démontré, dès la primo-vaccination, une réponse en taux d'IgG ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) et en OPA (titres $\geq 1:8$) chez plus de 92 % des sujets pour 8 ST excepté pour les ST 6B et 23F. Après la dose de rappel, une forte augmentation en titre d'IgG ($\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$) pour tous les ST a été enregistrée : dans 88,5 % pour le ST 6B et entre 95 % et 100 % pour les 9 autres ST. En OPA (titres $\geq 1:8$) la réponse était comprise entre 92,5 % et 100 % pour 7 ST et de 80,9 % pour le ST 1, 87,2 % pour le ST 5 et 81,1 % pour le ST 6B (Silfverdal et al., 2009). Les données d'immunogénicité suggèrent une immunité croisée entre le ST 6B et 6A ainsi qu'entre le ST 19F et 19A. La réponse en OPA induite par le vaccin PCV10 pour le ST 19A est supérieure à celle obtenue avec le PCV7. Cette supériorité est surtout mesurée après la dose de rappel. Les méthodes différentes utilisées pour la conjugaison dans les deux vaccins expliqueraient la différence entre ces résultats (Poolman et al., 2011).

Il n'existe pas de données immunologiques directement comparables entre le PCV10 et le PCV13, particulièrement contre le ST 19A.

b. Efficacité des vaccins sur les IIP

L'efficacité vaccinale (EV) sur les ST additionnels du PCV13 a été surtout étudiée en Grande-Bretagne, et estimée à 79 % chez les enfants ayant reçu 2+1 doses, à 80 % chez ceux ayant reçu 2 doses de vaccin avant l'âge d'1 an et à 73 % chez ceux qui ont reçu une dose à partir

d'un an. L'efficacité de ≥ 2 doses avant l'âge d'un an ou d'une dose après 1 an était de plus de 90 % vis-à-vis des ST 6A et 7F, de 67 % pour le ST 19A, de 84 % pour le ST 1 mais seulement de 26 % (non significatif) pour le ST3 (Andrews et al., 2014). Deux autres études récentes, l'une multicentrique européenne et l'autre américaine, montrent également une bonne efficacité contre les ST vaccinaux globalement, mais un manque d'efficacité vis à vis du ST 3 (Savulescu and Hanquet, 2014 ; Moore et al., 2014).

Pour le vaccin PCV10, deux RCT (FinIP et COMPAS) ont permis d'estimer l'EV. L'étude FinIP rapporte une EV de 92 % pour un schéma en 2+1 dose vis-à-vis des ST vaccinaux (Palmu et al., 2013). Dans l'étude COMPAS, l'EV est de 100 % vis-à-vis des IIP causées par les ST vaccinaux et de 65 % pour toutes les IIP (Tregnaghi et al., 2014). Une étude cas-contrôle au Brésil a démontré une EV de 83,8 % vis-à-vis des ST vaccinaux ainsi qu'une protection croisée pour le ST 19A (EV significative de 82,2 % - Domingues et al., 2014). Une autre étude cas-témoins au Québec a aussi montré une EV significative pour au moins une dose de PCV10, de 99 % vis-à-vis des sérotypes vaccinaux et de 67 % vis-à-vis du 19A. Cette dernière EV était semblable à celle du PCV13, et augmentait avec le nombre de doses (Deceuninck and De Wals, 2014). Les données sur le 19A doivent être cependant prises avec précaution vu le faible nombre de cas.

Dans l'étude québécoise, l'EV du PCV10 vis-à-vis des ST du PCV13 était même semblable à celle du PCV13 (85 % et 87 % respectivement).

c. Efficacité des vaccins sur les CAP

Pour le PCV10, l'EV contre les CAP (toutes causes confondues) a été estimée dans les RCT Compas et FinIP ainsi que par des études observationnelles (hospitalières) au Québec, au Brésil et en Islande. L'EV contre les CAP est estimée entre 22 % (95 % CI 7,7 - 34,2 %) et 27 % (95 % CI 5,5 - 44,6 %) chez les moins de 2 ans dans les essais cliniques (Tregnaghi et al., 2014 ; Kilpi et al., 2013). Par contre l'étude écologique menée en Suède n'a pas démontré, chez les moins de 2 ans, un effet supplémentaire du PCV10 sur l'incidence des hospitalisations pour pneumonie (toutes causes confondues) par rapport à celui du PCV7 mais cette étude était basée sur des données administratives (codes ICD de l'*International Classification of Diseases* sur les statistiques de sortie sans validation clinique) et non sur des données cliniques (Berglund et al., 2014)⁵.

Pour le PCV13, seules des études observationnelles pré et post introduction de PCV13 ont été rapportées. Le déclin des CAP enregistrées chez les moins de 2 ans a été de 31,8 % en France (Angoulvant et al., 2014) et de 27 % aux USA (Griffin et al., 2014). En France, la diminution des CAP dues au pneumocoque, pour les enfants de 0 à 15 ans est de 63 % (Angoulvant et al., 2014). L'étude écologique menée en Suède a suggéré chez les moins de 2 ans, une réduction d'incidence supplémentaire mais non significative de 18 % des hospitalisations pour pneumonie (codes ICD toutes causes confondues) dans les districts utilisant le PCV13 par rapport à l'effet antérieur du PCV7, mais les caractéristiques de l'étude décrites ci-dessus limitent la validité des résultats (Berglund et al., 2014).

d. Efficacité sur les OMA et le portage nasopharyngé

L'OMA est l'infection bactérienne la plus fréquente chez le jeune enfant et est source de nombreuses consultations médicales et de prescriptions d'antibiotiques. La colonisation du

⁵ Etude menée par Pfizer

nasopharynx est la première étape dans l'OMA, et les germes les plus fréquemment incriminés dans cette pathologie sont le *S. pneumoniae* et les *Haemophilus influenzae* non typables - NTHI (Aguilar et al., 2009).

Pour le PCV10 dans l'étude COMPAS, une efficacité de 16 % (95 % CI -1,1 à 30,4 %) a été mesurée pour les OMA cliniquement confirmées mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif (Tregnaghi et al., 2014 ; Hau et al., 2014). Par contre, on note une EV significative de 67,1 % (95 % CI 17,0 - 86,9 %) pour les OMA confirmées liées aux ST vaccinaux. En ce qui concerne le portage nasopharyngé, une RCT aux Pays-Bas montre que la colonisation nasopharyngée chez des enfants de moins de 2 ans est identique pour les enfants vaccinés par le PCV7 et par le PCV10 (van den Bergh et al., 2013).

Pour le PCV13, une surveillance active en Israël a décrit une réduction importante des OMA et même une quasi élimination des otites liées aux ST PCV13 (Ben-Shimol et al., 2014). Par ailleurs dans une étude RCT, la colonisation nasopharyngée était inférieure à celle enregistrée avec le PCV7 pour les sérotypes supplémentaires ainsi que pour les sérotypes 6C et 19F (Dagan et al., 2013).

e. Impact des programmes de vaccination anti-pneumococcique

En Belgique, pour les enfants de moins de 2 ans, l'impact du programme de vaccination PCV7 sur les IIP en général et sur les IIP dues au ST vaccinaux a été estimé à respectivement 46 % (95 % CI 34 – 56 %) et 96 % (95 % CI 93 – 98 %). L'incidence des ST 1 et 19A avait déjà augmenté avant l'introduction de la vaccination (Hanquet et al., 2011).

Comme dans les autres pays, les données de surveillance épidémiologique montrent un renversement de la situation depuis le remplacement du PCV7 par le PCV13. Après l'introduction des vaccins PCV13 et PCV10 dans les programmes de vaccination, les études montrent les mêmes tendances que les données d'efficacité, avec un impact sur les IIP liées aux ST additionnels, sauf pour le ST 3, et une diminution de l'incidence du ST 19A y compris dans les cohortes vaccinées par le PCV10.

Une réduction des maladies non-invasives comme les CAP et les OMA a également été enregistrée.

Pour plus de détails sur les études d'impact, y compris sur le 19A, voir les références (Kaplan et al., 2013) pour les USA, (Jokinen THL 2013)⁶ pour la Finlande, (Knol et al., 2014) pour les Pays-Bas et (De Wals et al., 2014) pour le Québec.

f. Effet indirect de la vaccination des enfants sur les IIP des adultes non vaccinés

Deux à trois ans après l'introduction de la vaccination PCV13 chez les enfants, un effet indirect sur l'incidence des IIP des sujets âgés de plus de 65 ans a été enregistré dans 4 études européennes : en Norvège (Steens et al., 2013), au Danemark (Harboe et al., 2014), en France (Lepoutre et al., 2015) et en Espagne-Navarre (Guevara et al., 2014). L'incidence globale des IIP dans ce groupe d'âge diminue significativement de près de 20 % (entre 15 et 23 %) comparé à la situation lors de la période de vaccination avec PCV7. Cependant, les études portant sur 3 ans (Guevara et al., 2014 ; Harboe et al., 2014) montrent également une

⁶ (95 % CI 41 – 93 %), <http://www.slideshare.net/fullscreen/THLfi/ip-ddirect-nvpwspid2013finland/11>.
Manuscrit soumis pour publication.

augmentation progressives des sérotypes non vaccinaux dans ce groupe d'âge. Cette tendance graduelle est confirmée dans les données anglaises après plus de 4 ans d'utilisation de PCV13⁷. Ces données montrent également que l'incidence globale dans ce groupe est redevenue supérieure à celle lors de l'introduction du PCV13. Une étude multicentrique Européenne indique également une augmentation graduelle des sérotypes non-vaccinaux et une tendance à l'augmentation de l'incidence globale après 4 ans de vaccination (rapport Spidnet-ECDC, non encore publié).

Par contre, les données disponibles aux Pays-Bas (Knol et al., 2014) et en Finlande⁸ ne montrent pas d'effet indirect chez les plus de 65 ans en période post vaccinale PCV10. L'incidence globale des IIP dans ce groupe d'âge n'a pas été modifiée en raison d'un phénomène de remplacement par des ST non vaccinaux.

On peut donc en conclure qu'il est encore trop tôt pour évaluer correctement l'effet indirect de PCV13 chez les adultes non vaccinés.

⁷ <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-disease-caused-by-strains-not-covered-by-prevenar-13-vaccine/pneumococcal-disease-infections-caused-by-serotypes-not-in-prevenar-13-vaccine>

⁸ <https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/topics/information-packages/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland>

V REFERENCES

Aguilar L, Alvarado O, Soley C, Abdelnour A, Dagan R, Arguedas A. Microbiology of the middle ear fluid in Costa Rican children between 2002 and 2007. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73(10):1407-11.

Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(9):839-46.

Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58(7):918-24.

van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, Francois NA, Pascal TG, Borys D, et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):e30-9.

Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis* 2014;59(12):1724-32.

Berglund A, Ekelund M, Fletcher MA, Nyman L. All-cause pneumonia hospitalizations in children <2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLoS One* 2014;9(11):e112211.

Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine* 2011;29(41):7207-11.

Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis* 2013;57(7):952-62.

Deceuninck G, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease (IPD) in Quebec, Canada 2014 [Abstract ISPPD-0333. *Pneumonia* 3:163.

De Schutter I, Vergison A, Tuerlinckx D, Raes M, Smet J, Smeesters PR et al. (2014). Pneumococcal aetiology and serotype distribution in paediatric community-acquired pneumonia. *PloS One* 2014;9:e89013..

De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, et al. Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* 2014;32(13):1501-6.

Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine

against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med* 2014;2(6):464-71.

Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(6):1017-26.

Griffin MR, Mitchel E, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(44):995-8.

Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014;32(22):2553-62.

Hanquet G, Lernout T, Vergison A, Verhaegen J, Kissling E, Tuerlinckx D, et al. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: addressing methodological challenges. *Vaccine* 2011;29(16):2856-64.

Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Molbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59(8):1066-73.

Hau I, Levy C, Caeymaex L, Cohen R. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on microbial epidemiology and clinical outcomes of acute otitis media. *Paediatr Drugs* 2014;16(1):1-12.

Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(3):203-7.

Kilpi T, Palmu AA, Puumalainen T, Nieminen H. Effectiveness of the 10-Valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants (FINIP TRIAL) [abstract 134]. *Eur. Soc. Paediatr. Infect. Dis*; 2013.

Knol MJ, Sanders EAM, Vlamincx B, De Melker HE, Van der Ende E. Incidence of invasive pneumococcal disease in the Netherlands after introduction of 7-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccination. [abstract ISPPD-0261]. *Pneumonia* 2014;3:175.

Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorleans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* 2015;33(2):359-66.

Moore M, Taylor T, Pondo T, Barnes M, Petit S, Holtzman C. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) against invasive pneumococcal disease (IPD) among children <5 years old in the U.S. [Abstract ISPPD-0467]. *Pneumonia* 2014; 3:149.

Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PhiD-

CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013;381(9862):214-22.

Plosker GL. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a review of its use in infants, children, and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013;15(5):403-23.

Poolman J, Frasch C, Nurkka A, Kayhty H, Biemans R, Schuerman L. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(2):327-36.

Savulescu C, Hanquet, G. Effectiveness of higher valency conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in Europe: preliminary results of spidnet multicentre project. [Abstract ISPPD-0562]. *Pneumonia* 2014;3:141.

Silfverdal SA, Hogh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D, et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(10):e276-82.

Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, John TM, Layton H, Rollinson L, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):e80-90.

Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Ronning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 2013;31(52):6232-8.

Tregnaghi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, Abate H, Smith E, Posleman A, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11(6):e1001657.

Verhaegen, J. Surveillance des infections à pneumocoques en Belgique. 2013. Centre National de Référence - *Streptococcus Pneumoniae*; 2014.

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent à la page : [composition et fonctionnement](#).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Béatrice SWENNEN** et le secrétariat scientifique a été assuré par **Eric JADOUL**.

DE SCHUTTER Iris	Pédiatrie	UZBrussels
HANQUET Germaine	Épidémiologie	ISP
MALFROOT Anne	Pédiatrie	UZBrussels
SWENNEN Béatrice	santé publique	ULB
TUERLINCKX David	Pédiatrie	UCL
VANDERLINEN Dimitri	Pédiatrie	ULB
VERGISSON Anne	Pédiatrie	ULB

Le groupe de travail permanent en charge du domaine vaccination a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Yves VAN LAETHEM** et le secrétariat scientifique a été assuré par **Eric JADOUL**.

BEUTELS Philippe	Economie de la santé	UA
DE SCHUTTER Iris	Pédiatrie	UZBrussels
HANQUET Germaine	Epidémiologie	ISP
MALFROOT Anne	Pédiatrie	UZBrussels
MICHIELS Barbara	Médecin généraliste	UA
SABBE Martine	Epidémiologie	ISP
SWENNEN Béatrice	Santé publique	ULB
THEETEN Heidi	Vaccinologie	UA
THIRY Nancy	Epidémiologie	KCE
TUERLINCKX David	Pédiatrie	UCL
VAN DAMME Pierre	Vaccinologie	UA
VAN DER LINDEN Dimitri	Pédiatrie	UCL
VAN GOMPEL Fons	Médecine tropical	ITG
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie	ULB
VAN HERCK Koen	Epidémiologie et vaccinologie	UGent
VERGISSON Anne	Pédiatrie	ULB
WAETERLOOS Geneviève	Epidémiologie	ISP

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

BERTHELS Nele	AFMPS
BRASSEUR Daniel	AFMPS
CHEVALIER Pierre	INAMI
GOETGHEBUER Tessa	ONE
TOP Geert	VAZG

VII ANNEXES

Annexe 1 : Fiche 8. Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque⁹

Introduction

Streptococcus pneumoniae est à l'origine de plusieurs pathologies incluant des infections invasives telles la méningite, septicémie, pneumonie et otite avec bactériémie, ou bactériémie occulte et des infections muqueuses non invasives comme les pneumonies communautaires sans bactériémie (CAP - *Community Acquired Pneumonia*), les Otites Moyennes Aiguës (OMA) et les sinusites.

S. pneumoniae colonise le nasopharynx et sa transmission se fait par voie aérienne.

Sur base du typage capsulaire, on distingue 93 sérotypes (ST) de *S. pneumoniae*, mais seul un nombre restreint d'entre eux est responsable des Infections Invasives à Pneumocoque (IIP).

Les vaccins

Un premier vaccin pneumocoque conjugué à 7 valences (PCV7) a été introduit dans le schéma vaccinal en 2004. Deux vaccins conjugués sont actuellement enregistrés pour la vaccination de l'enfant. Ils contiennent respectivement 10 (PCV10) et 13 valences (PCV13).

Pour le vaccin PCV10, 8 ST sont conjugués à une protéine d'*Haemophilus influenzae* non typable et les ST 18C et 19F sont respectivement conjugués à l'anatoxine tétanique et à l'anatoxine diphtérique (voir Table 1). Pour le PCV13, comme c'était le cas pour le PCV7, tous les ST sont conjugués individuellement à la toxine diphtérique modifiée.

Les vaccins PCV10 et PCV13 ont été approuvés par les agences d'enregistrement sur base des études d'immunogénicité démontrant une non-infériorité des anticorps mesurés par ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) et de leur activité opsonophagocytaire mesurée en OPA¹⁰ (*Opsonophagocytic activity*) par rapport au PCV7.

Table 1 : Composition des vaccins pneumocoques conjugués

Vaccin	Sérotypes			Protéines porteuses
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F			CRM 197
PCV10 (Synflorix™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F		Protéine-D d' <i>H. influenzae</i> non-typable (sauf 18C et 19F) Anatoxine tétanique (18C) Anatoxine diphtérique (19F)
PCV13 (Prevenar 13™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F	3, 6A, 19A	CRM 197

⁹ Pour plus d'informations et les références scientifiques de base, voir avis 8813 (2015) du CSS

¹⁰ OPA: *opsonophagocytic activity*. Test immunologique pour mesurer la fonctionnalité des anticorps

Epidémiologie

En Belgique, l'épidémiologie des IIP s'est fortement modifiée sous l'influence de la vaccination introduite en 2004 et généralisée à partir de 2007, avec le PCV7 suivi du PCV13 à partir de 2011. L'incidence des IIP chez les moins de deux ans est passée de 156/100.000 à 56/100.000 entre 2002 et 2013, soit une réduction de 64 % due à une chute notable des ST vaccinaux. La réduction de 22 % enregistrée dans la tranche d'âge 2-4 ans a été moins spectaculaire, l'incidence passant de 43/100.000 en 2002 à 33/100.000 en 2013. Dans l'ensemble des IIP, ce sont surtout les bactériémies et les méningites qui diminuent. En Belgique, la diminution des bactériémies chez les moins de deux ans a été de 66 % entre 2002 et 2013 (passant d'une incidence de 71/100.000 à 24/100.000) et des méningites de 77 % (passant d'une incidence de 19/100.000 à 4/100.000). La diminution des pneumonies invasives était non significative à cause de l'augmentation des cas dus à des ST non PCV7 entre 2007-2011.

A côté de ces infections invasives, le pneumocoque est responsable d'une proportion importante d'infections bactériennes du tractus respiratoire supérieur et inférieur. Ainsi une étude sur les CAP hospitalisées en Belgique entre 2008 et 2009 chez les moins de 15 ans, a démontré que 73,9 % de celles-ci relevaient d'une infection à *S. pneumoniae*. De même 80 % des OMA sont causées par le *S. pneumoniae* et/ou l'*Haemophilus influenzae*. L'incidence des OMA en Belgique est estimée à 136/1000 enfant-année chez les moins de 4 ans. Ces infections localisées sont à l'origine d'un coût médical et sociétal important.

Recommandations et schéma vaccinal de PCV10 et PCV13

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée chez tous les nourrissons. Les deux vaccins PCV10 et PCV13 sont enregistrés pour l'immunisation active des enfants contre les IIP, les CAP et les OMA causées par le *S. pneumoniae*.

Sans tenir compte des effets indirects potentiels de la vaccination de l'enfant dans la population adulte non vaccinée (augmentation graduelle des sérotypes non-vaccinaux et tendance à l'augmentation de l'incidence globale des IIP), les deux vaccins présentent un profil qui convient à l'épidémiologie actuelle des infections à *S. pneumoniae* chez l'enfant en Belgique.

En l'état actuel des données épidémiologiques disponibles chez les adultes non vaccinés, le Conseil recommande donc les deux vaccins PCV13 et PCV10 de manière équivalente. Cependant une surveillance renforcée de l'évolution de cette épidémiologie et des ST circulants dans la population (enfants et adultes) doit impérativement être poursuivie afin de pouvoir modifier si nécessaire la recommandation vaccinale et le choix du vaccin dans le futur.

De manière générale :

- Pour les deux vaccins, le schéma vaccinal comporte 3 doses de vaccin conjugué (2+1) aux âges de 8, 16 semaines et 12 mois (primovaccination complète).
- Pour les prématurés (< 37 sem), un schéma en 4 doses est recommandé (3+1) aux âges de 8, 12, 16 semaines et 12 mois.

Cas particuliers :

- Le PCV10 n'est indiqué que chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.
- Le PCV13 peut également être utilisé chez l'enfant plus âgé (jusque 17 ans) pour les mêmes indications.
- Chez l'adulte, le PCV13 est indiqué pour la prévention des IIP et des CAP.
- Au-delà de l'âge de 2 ans, une dose de PCV13 est recommandée aux enfants présentant un risque fortement accru d'IIP (voir fiche 10), à savoir principalement les sujets infectés par le VIH ou ceux qui sont atteints de la drépanocytose.

Effets indésirables

Les vaccins conjugués sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables les plus souvent cités sont : fièvre, irritabilité, érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination, somnolence, sommeil de mauvaise qualité.

Dans ce cas, l'érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination peut-être de 2,5 à 7 cm après la dose de rappel et sont plus fréquents chez les enfants plus âgés (2 à 5 ans).

Pour une description complète, nous nous référons à la notice pour le public de l'AFMPS et aux données générales du CBIP concernant les vaccins Prevenar 13® et du Synflorix ® :

<http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/notices/>
http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_L.cfm