



## HPV

### ■ Efficacité et sécurité des vaccins bi- et quadrivalents

Les connaissances sur les vaccins contre le papillomavirus humain se sont accumulées au fil des années. La vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) a été introduite dans les calendriers de vaccination généralisée des jeunes filles dans plusieurs pays. De nombreuses études relatives à l'efficacité et la sécurité du vaccin ont maintenant été publiées.

### ■ Rappel épidémiologique<sup>1</sup>

La prévalence de la présence d'HPV dans les échantillons de prélèvements cytologiques normaux du col utérin est estimée à environ 12% dans le monde. Elle varie très fortement selon les pays, entre 1,6 et 41,9%. Le type 16 est le plus fréquent à l'échelle mondiale, suivi par le type 18 et les autres types oncogènes 31, 39, 51, 52, 56, 58 et 59.

Chez la femme, le risque d'apparition d'un carcinome épidermoïde est multiplié par environ 400 après une infection par HPV de type 16 et par 250 après une infection par HPV de type 18, en comparaison d'une femme non infectée. Les types 16, 18, 45, 31, 33, 52 et 58 sont responsables de  $\pm$  90% des carcinomes épidermoïdes en lien avec une infection à HPV.

### Sommaire

HPV p. 1 - 4 ▶

HPV p. 5 - 6 ▶

HPV p. 7 ▶

Pneumocoque p. 8 - 10 ▶

Rotavirus p. 10 - 11 ▶

### Sommaire

*Efficacité et sécurité des vaccins bi-et quadrivalents*

*Un vaccin 9-valent*

*Le point sur la vaccination des hommes*

*Nouvel avis du CSS*

*Nouvel avis du CSS*

Chez les hommes, la prévalence de l'ADN des HPV génitaux, en Europe et aux USA, varie également très fortement selon les régions, mais est plus particulièrement élevée chez les hommes séropositifs pour le VIH ou les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

Chez la femme et l'homme, des infections ano-génitales peuvent entraîner des tumeurs de la peau ou des muqueuses bénignes (dont les condylomes acuminés) et malignes.

L'infection par des types oncogènes est responsable de cancers de l'anus, de l'oropharynx, de la vulve, du vagin et du pénis, mais à des taux d'incidence largement inférieurs à ceux du cancer du col.

Les HPV de type 6 et 11 sont responsables de près de 90% des cas de condylomes acuminés. L'incidence globale (hommes et femmes) médiane de ces derniers est estimée 194,5 pour 100.000.

### *Histoire naturelle des infections à HPV chez la femme*

Chez la plupart des femmes infectées par un HPV de type oncogène, le virus

est éliminé dans les 2 ans. Seule une faible proportion des femmes ont des infections persistantes, et une fraction réduite de ces dernières évoluent vers un pré-cancer, et un plus petit nombre encore vers un cancer invasif. Le dépistage du cancer du col par frottis de dépistage permet en outre d'intercepter une grande majorité de ces évolutions malignes et de les traiter par destruction des tissus lésés.

Les infections à HPV sont cantonnées à la couche intra-épithéliale de la muqueuse ; ceci explique l'absence d'une réaction immunitaire naturelle vigoureuse. Le temps qui s'écoule entre une infection naturelle par HPV et l'apparition d'anticorps circulants est d'environ 8 à 12 mois. Ces anticorps apparaissent seulement chez 70 à 80% des femmes infectées, et restent à des taux assez faibles. Une infection ne paraît pas offrir de protection immunitaire contre une réinfection contre d'autres types d'HPV, et une protection très limitée contre le même type. L'infection locale régresse grâce à une réponse immunitaire à médiation cellulaire; lorsque celle-ci est insuffisante, l'infection peut rester persistante, avec un risque d'évolution vers des altérations cytologiques (CIN 2/3). La prévalence des cancers du col est plus élevée dans les pays les moins

développés; l'absence de dépistage précoce y contribue.

## ■ HPV : le point sur l'efficacité des vaccins

Pour rappel, les vaccins sont constitués de protéines structurales L1 qui se combinent entre elles pour former des pseudoparticules virales (VLP) ; ces vaccins ne peuvent donc transmettre une infection. Ils ne contiennent aucun antibiotique ou agent conservateur.

Le vaccin quadrivalent comporte les protéines purifiées des types 6, 11, 16 et 18. Il contient de l'aluminium comme adjuvant. Il est indiqué pour la vaccination des filles et des garçons dès l'âge de 9 ans.

Le vaccin bivalent comporte les protéines purifiées des types 16 et 18. Il contient de l'aluminium et de l'AS04 comme adjuvants. Il est indiqué pour la vaccination des filles dès l'âge de 9 ans.

Après vaccination, on observe un pic du taux d'anticorps 4 semaines après la 3<sup>e</sup> dose, puis une baisse progressive et une stabilisation de ce taux en plateau après 1 an. La réponse à la vaccination induit des taux largement supérieurs à ceux résultant d'une infection naturelle. L'action protectrice du vaccin est attribuée à la transsudation active des anticorps (IgG) dans les voies génitales féminines et à l'exsudation passive au niveau des sites lésés. Des cellules mémoires B sont également formées suite à la vaccination, moyennant un délai de 4 à 6 mois (ce qui justifie de respecter l'intervalle entre la 1<sup>e</sup> dose et la dernière dose - rappel- qui doit réactiver ces cellules et déclencher leur différenciation en cellules plasmiques productrices d'anticorps).

Dans un rapport de 2012<sup>2</sup>, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) concluait que les vaccins bivalent et quadrivalent contre l'HPV utilisés pour les jeunes filles étaient **sûrs, bien tolérés et hautement efficaces** pour la prévention des

infections persistantes, du cancer du col et des autres lésions précancéreuses et cancéreuses liées aux génotypes de papillomavirus à haut risque présents dans le vaccin.

Plusieurs articles de synthèse<sup>3,4</sup> font le bilan des essais cliniques des vaccins (bivalent et quadrivalent) de la phase I à la phase III et de nombreuses études ont été publiées au cours des deux dernières années.

### Voici, en résumé, les enseignements principaux à en tirer.

#### *Immunogénicité*

**Les deux vaccins sont hautement immunogènes** : les taux d'anticorps sont les plus élevés chez les jeunes filles âgées de 9 à 15 ans, comparés à ceux des jeunes filles et femmes plus âgées (jusqu'à 26 ans).

Les titres d'anticorps sanguins restent élevés

- pour le vaccin bivalent jusqu'à 9,4 ans<sup>5</sup> après la primovaccination, avec une séropositivité de 100% pour les deux types d'HPV présents dans le vaccin,

- pour le vaccin quadrivalent jusqu'à 8 ans, avec une séropositivité des IgG de 94,3% pour le type 6, de 89,4% pour le type 11, de 99,5% pour le type 16 et de 88,8% pour le type 18.

Des études ont montré également que, chez des jeunes filles de 9 à 14 ans, deux doses de vaccin contre l'HPV à 6 mois d'intervalle ne sont pas moins immunogènes que trois.

Les immunogénicités des deux vaccins ont été comparées<sup>6,7,8</sup>

- au 7<sup>e</sup> mois après la 1<sup>e</sup> dose, les taux d'anticorps neutralisants contre l'HPV de type 16 sont 3,7 fois plus élevés pour le vaccin bivalent que pour le vaccin quadrivalent et ceux contre l'HPV de type 18 7,3 fois plus élevés.

- Après 48 et 60 mois de suivi, la tendance reste identique.

Dans l'étude, au mois 60 :

- 100% des personnes vaccinées avec le vaccin bivalent sont séropositives

pour le type 16 versus 95,7 à 97,5% des personnes vaccinées avec le vaccin quadrivalent

- 98,1 à 100% des personnes vaccinées avec le vaccin bivalent sont séropositives pour le type 18 versus 61,1 à 76,9% des personnes vaccinées avec le vaccin quadrivalent.

Cependant, la pertinence clinique de ces observations n'est pas établie car la corrélation entre protection clinique et taux d'anticorps n'est pas connue.

#### *Protection contre les infections persistantes, les lésions CIN 2/3 et les adénocarcinomes in situ*

Plusieurs études après mise sur le marché ont confirmé que la vaccination avec le vaccin quadrivalent<sup>9,10,11</sup> ou avec le vaccin bivalent<sup>12,13</sup> entraînait une baisse des infections, des lésions CIN 2/3 et des adénocarcinomes in situ chez les jeunes filles et femmes indemnes, lors de la primovaccination, d'infection aux 2 types concernés d'HPV.

#### *Protection contre les condylomes et les lésions précancéreuses anales*

Des études ont également confirmé la baisse de survenue de condylomes acuminés chez les femmes<sup>14</sup> et les hommes<sup>15</sup> vaccinés. **Le vaccin quadrivalent** offre un haut niveau de protection (près de 100 %) contre les condylomes acuminés liés aux types 6 et 11 présents dans le vaccin, chez l'homme et la femme indemnes d'infection à ces 2 types (« naïfs »); la protection est de ± 83% vis-à-vis de tous les condylomes. Sur base du suivi actuel de 8 ans, on peut confirmer la persistance de cette protection. Une étude randomisée chez des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, âgés de 16 à 26 ans, montre également chez les participants vaccinés une réduction de la survenue de néoplasies anales intraépithéliales<sup>16</sup>.

Par ailleurs, dans des pays comme l'Australie, le Danemark, les USA et la Suède, où le programme de vaccination généralisée recourt au vaccin quadrivalent, une baisse du nombre de cas

de condylomes a été observée chez les femmes et les hommes hétérosexuels âgés de moins de 30 ans.

**Le vaccin bivalent** offre également une protection limitée (mais bien moindre que le vaccin quadrivalent) contre les condylomes acuminés<sup>17</sup>, probablement en raison d'un certain degré de protection croisée.

### *Protection croisée*

**Le vaccin bivalent** induit la production d'anticorps neutralisants contre les HPV de types 31, 33, 45 et 52. Une protection croisée significative est constatée contre les infections persistantes (> 6 mois) et les lésions CIN2 spécifiques aux types 31, 33 et 45.

**Le vaccin quadrivalent** induit une réponse immunitaire contre les types 31, 33 et 52. Cette réponse en anticorps est moins intense qu'avec le vaccin bivalent.

### *Baisse de prévalence des types d'HPV ciblés par les vaccins*

Des chercheurs<sup>18</sup> ont repris aux **USA** des frottis cervicaux de dépistage de femmes âgées de 20-29 ans, datant des années 2007, 2012 et 2013. Un génotypage de l'HPV a été réalisé sur ces prélèvements et les prévalences du portage d'HPV ont été comparées selon les années. En 2012-2013, 31,9% des 4.181 femmes avaient initié une vaccination contre l'HPV (**vaccin quadrivalent**). La prévalence des types d'HPV présents dans le vaccin (6, 11, 16 et 18) est passée de 10,6% en 2007 à 6,2% ( $p < 0,001$ ) en 2012-2013. La prévalence des types d'HPV présents dans le vaccin en 2012-2013 est également plus faible parmi les jeunes filles ayant débuté la vaccination avant 19 ans et plus élevée en présence d'infections par le chlamydia ou le VIH. Il n'y a pas d'augmentation de prévalence des autres types d'HPV à risque.

Une étude menée en **Angleterre**<sup>19</sup> basée sur le même protocole et incluant 4178 échantillons de frottis cervicaux montre, après introduction de la vaccination contre l'HPV avec le **vaccin bivalent**,

une baisse de la prévalence des infections à HPV de type 16 et 18 de 19,1% à 6,5% parmi les jeunes filles âgées de 16 à 18 ans. Le taux de vaccination était de 65%.

Une étude similaire (4.679 échantillons de frottis cervicaux analysés) menée en **Ecosse**<sup>20</sup> aboutit aux mêmes constatations, avec une baisse de prévalence à l'âge de 20 ans de 28,8% durant une période prévacinale à 16,7% après introduction de la vaccination contre l'HPV avec le **vaccin bivalent**. Les données de cette étude suggèrent aussi un certain degré de protection croisée contre les types 31, 33 et 45.

### ■ **HPV : le point sur la sécurité des vaccins**<sup>21,22</sup>

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS examine régulièrement les données de sécurité des vaccins contre l'HPV, sur base des études publiées et de la surveillance après commercialisation provenant de nombreux pays. Il concluait en mars 2014 que ces vaccins avaient toujours un « excellent profil d'innocuité ».

La littérature relève les réactions locales assez fréquentes. La douleur est signalée par environ 80% des personnes vaccinées ; environ 6% rapporte une douleur intense. L'érythème et le gonflement au site d'injection surviennent chez une personne vaccinée sur 4 environ. Ces réactions sont généralement de courte durée et disparaissent spontanément.

Les réactions systémiques comportent de la fièvre ( $\pm 10\%$  des cas), de la fatigue, des maux de tête, des vertiges, des myalgies, des arthralgies, des signes gastro-intestinaux (nausées, douleur abdominale). Ces réactions systémiques sont similaires pour les deux vaccins, à l'exception de la fatigue rapportée plus fréquemment avec le vaccin bivalent. Des syncopes postvaccinales ont été rapportées (comme pour d'autres vac-

Une revue de littérature<sup>23</sup> a été publiée en 2015, reprenant plus de 15 études concernant plus d'un million d'enfants, d'adolescents et d'adultes de différents pays. La plupart de ces études portent sur le vaccin quadrivalent contre l'HPV et se sont intéressées à la population générale, certaines à des groupes spécifiques comme par exemple les femmes enceintes et les personnes infectées par le VIH. Ce suivi après mise sur le marché a relevé comme association à la vaccination uniquement des syncopes, ainsi que de possibles infections cutanées. Des effets indésirables sérieux ont été systématiquement recherchés, mais aucun accroissement d'incidence n'a été constaté pour des problèmes tels que des complications de grossesse, des maladies autoimmunes (y compris le syndrome de Guillain-Barré et la sclérose en plaques), l'anaphylaxie, la thrombose veineuse et l'embolie, etc. Des études spécifiques au vaccin bivalent<sup>24,25</sup> sont également rassurantes, notamment vis-à-vis des maladies autoimmunes (y compris la paralysie de Bell et le syndrome de Guillain-Barré). Une étude<sup>26</sup> menée en France par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et l'Assurance Maladie, portant sur une cohorte de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, montre que la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) par le vaccin quadrivalent ou le vaccin bivalent n'entraîne pas d'augmentation du risque global de survenue de maladies autoimmunes. Cependant, une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré (1 à 2 cas sur 100.000 vaccinés) est relevée, sans qu'une association causale ne soit établie. C'est la seule étude arrivant à cette constatation.

Le vaccin est contraindiqué en cas de grossesse. Cependant, des femmes enceintes ont été vaccinées par inadvertance dans des essais cliniques de phase III. Aucun problème n'a été identifié, tant durant la grossesse que pour le développement fœtal, par comparaison à des femmes ayant reçu un placebo ou un autre vaccin.

**Initiative de l'EMA**

Suite au rapportage de syndromes rares, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a réalisé une revue des données de sécurité des vaccins contre l'HPV<sup>27</sup>. Il s'agit du syndrome de douleurs régionales complexes (SDRC, un état de douleur chronique affectant les membres), et du syndrome de tachycardie en posture orthostatique (ou syndrome de tachycardie orthostatique posturale, STOP, une condition où la fréquence cardiaque augmente anormalement lors du passage à une position assise ou debout, causant des symptômes tels que des étourdissements et des évanouissements, ainsi que des maux de tête, une douleur à la poitrine et une faiblesse). Ces deux syndromes surviennent aussi chez des personnes non vaccinées. L'EMA a conclu que le taux de survenue de ces syndromes parmi des personnes vaccinées contre l'HPV est similaire à celui constaté dans la population générale.

## Références :

- Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record. 2014. 43 (89) : 465-492. <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf>
- Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update. ECDC Guidance. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905\\_GUI\\_HPV\\_vaccine\\_update.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf)
- Kash N, Lee M, Kollipara R et al. Safety and efficacy data on vaccines and immunization to human papillomavirus. J. Clin. Med. 2015, 4, 614-633; doi:10.3390/jcm4040614. <http://www.mdpi.com/2077-0383/4/4/614>.
- Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record. 2014. 43 (89) : 465-492. <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf>
- Naud P, Roteli-Martins C, De Carvalho N et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 10:8, 2147-2162, DOI:10.4161/hv.29532. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.29532>
- Einstein, M.H.; Baron, M.; Levin, M.J et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine. Hum Vaccin. 2011 Dec; 7(12): 1343-1358. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338932/>
- Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines as month 48. Int J Gynecol Obstetrics, 2012;119S3:S334. [http://www.ijgo.org/article/S0020-7292\(12\)60641-9/abstract](http://www.ijgo.org/article/S0020-7292(12)60641-9/abstract)
- Einstein M, Takacs P, Chatterjee A et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2014 ; 10 (12), 3435-3445, DOI: 10.4161/hv.36121. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.36121>
- Brotheron J.M, Fridman M, May C.L et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia : an ecological study. Lancet. 2011 Jun 18;377(9783):2085-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60551-5. [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(11\)60551-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(11)60551-5.pdf)
- Crowe, E.; Pandeya, N.; Brotheron, J.M et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine or the prevention of cervical abnormalities: A case-control study nested within a population based screening programme in Australia. BMJ 2014, 348. <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g1458>
- Kash N, Lee M, Kollipara R et al. Safety and efficacy data on vaccines and immunization to human papillomavirus. J. Clin. Med. 2015, 4, 614-633; doi:10.3390/jcm4040614. <http://www.mdpi.com/2077-0383/4/4/614>.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 ; 13 : 89-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075171>.
- Pollock K, Kananagh K, Potts A et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. Br J Cancer. 2014 ; 111 (9): 1824-1830. doi: 10.1038/bjc.2014.479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180766>.
- Herweijer, E.; Leval, A.; Ploner, A et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. JAMA 2014, 311, 597-603. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1829685>
- Giuliano, A.R.; Palefsky, J.M.; Goldstone et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N. Engl. J. Med. 2011, 364, 401-411. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0909537#t=articleResults>
- Palefsky, J.M.; Giuliano, A.R.; Goldstone, S et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N. Engl. J. Med. 2011, 365, 1576-1585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029979>
- Howell-Jones R, Soldan K, Wetten S et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. JID. 2013 ; 208 : 1397- 1403. doi: 10.1093/infdis/jit361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092908>
- Dunne EF, Naleway A, Smith N et al. Reduction in Human Papillomavirus Vaccine Type Prevalence Among Young Women Screened for Cervical Cancer in an Integrated US Healthcare Delivery System in 2007 and 2012-2013. J Infect Dis. 2015 Jun 29. pii: jiv342. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123561>
- Meshor D, Soldan K, Howell-Jones R et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. Vaccine. 2014; 32 : 26-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24211166>
- Kavanagh K, Pollock K, Potts A et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. Br J Cancer. 2014 ; 110 (111) : 2804-2811. doi: 10.1038/bjc.2014.198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736582>.
- Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record. 2014. 43 (89) : 465-492. <http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf>
- Kash N, Lee M, Kollipara R et al. Safety and efficacy data on vaccines and immunization to human papillomavirus. J. Clin. Med. 2015, 4, 614-633; doi:10.3390/jcm4040614. <http://www.mdpi.com/2077-0383/4/4/614>.
- Vichnin M, Bonanni P, Klein NP et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety - 2006 to 2015. 2015 ; 34 (9) : 983-991. [http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2015/09000/An\\_Overview\\_of\\_Quadrivalent\\_Human\\_Papillomavirus.17.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2015/09000/An_Overview_of_Quadrivalent_Human_Papillomavirus.17.aspx)
- Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18- AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. pharmacoepidemiology and drug safety 2014; 23: 456-465. DOI: 10.1002/pds.3593. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3593/abstract>
- Angelo MG, David MP, Zima J et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. pharmacoepidemiology and drug safety 2014; 23: 466-479. DOI: 10.1002/pds.3554. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644063>
- ANSM/CNAMTS. Vaccins anti-HPV et risque de maladies autoimmunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final. Septembre 2015. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0611bc63c4bdadd763749f13e4126377.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0611bc63c4bdadd763749f13e4126377.pdf)
- Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS. November 2015 EMA/714950/2015 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/11/WC500196352.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196352.pdf)



## HPV

### Un vaccin 9-valent

**Un vaccin 9-valent (Gardasil™) est maintenant disponible dans certains pays. Il contient, outre les types 6, 11, 16 et 18 inclus dans le vaccin quadrivalent, les types 31, 33, 45, 52 et 58. Quel est son apport, quelles sont les données d'efficacité et de sécurité disponibles ?**

#### Données épidémiologiques

Selon les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), aux Etats-Unis, 64% environ de tous les cancers invasifs associés au papillomavirus sont attribuables aux types 16 ou 18 et 10% aux types 31, 33, 45, 52 et 58 (inclus dans le vaccin 9-valent)<sup>1</sup>.

La prévalence des différents types de papillomavirus associés aux cancers a été étudiée plus précisément dans le cadre d'une étude menée aux Etats-Unis par les *Centers for Disease Control and Prevention*, en association avec des Registres du cancer<sup>2</sup>. Pour plus de 2.600 cas de cancer représentatifs pour l'âge et le sexe de l'ensemble des cas enregistrés de 1993 à 2005 (période prévacinale), la détermination du type d'HPV a été réalisée. L'ADN de l'HPV a été détecté dans de nombreux cas, à une fréquence variable selon le site (voir tableau 1).

**Tableau 1**  
Fréquence de détection de l'ADN du papillomavirus (tous génotypes)

cancer cervical in situ	98,8%
cancer cervical	90,6%
cancer anal	91,1%
cancer vaginal	75%
cancer oropharyngé	70,1%
cancer de la vulve	68,8%
cancer du pénis	63,3%
cancer de la bouche	32%
cancer laryngé	20,9%

Un vaccin ciblant les HPV 16 et 18 a le potentiel de prévenir la majorité des cancers du col, de l'anus, des cancers oropharyngés, vaginaux, ainsi qu'une proportion importante des cancers du pénis et de la vulve.

Un vaccin 9-valent incluant en outre les types 31, 33, 45, 52 et 58 pourrait, selon les cancers, apporter un gain préventif supplémentaire de quelques pourcents.

Une autre étude<sup>3</sup> a estimé la prévalence et l'incidence de 14 types de papillomavirus humain dans les frottis vaginaux et la part de ces types dans les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) et les adénocarcinomes in situ (AIS). Plus de 10.000 femmes âgées de 15 à 26 ans et plus de 1.800 femmes âgées de 24 à 45 ans ont été incluses dans cette étude. Environ 2.500 lésions ont été classées comme CIN ou AIS. L'incidence cumulative des infections persistantes avec 1 ou plusieurs des 7 types à haut risque contenus dans le vaccin 9-valent était respectivement de 29% chez les femmes âgées de 15 à 26 ans, de 12% chez les femmes de 24 à 34 ans et de 6% chez les femmes de 35 à 45 ans. Pour le groupe d'âge 15-45 ans, 43 à 55% des CIN 1, 70 à 78% des CIN2, 85 à 91% des CIN3 et 95 à 100% des adénocarcinomes in situ étaient attribués à l'un de ces 7 types d'HPV à haut risque.

#### Efficacité et sécurité

L'efficacité et la sécurité du vaccin 9-valent contre l'HPV ont été testées dans plusieurs études.

Une étude<sup>4</sup> randomisée en double aveugle, internationale, a été menée pour mesurer l'immunogénicité et l'efficacité et pour déterminer le profil de sécurité du vaccin 9-valent contre l'HPV, sur une population de femmes âgées de 16 à 26 ans. Un groupe initial de plus de 1.200 femmes a reçu de manière randomisée soit une, soit 3 doses du vaccin 9-valent, soit le vaccin quadrivalent contre l'HPV. Un groupe de plus de 13.598 femmes a ensuite reçu de manière randomisée soit le vaccin quadri-

valent, soit le vaccin 9-valent, selon un schéma 0, 2 mois et 6 mois. L'incidence des lésions attribuées aux HPV 6, 11, 16 et 18 était comparable dans les deux groupes.

- **Immunogénicité** : près de 100% des participantes ont répondu à la vaccination par le vaccin 9-valent (séroconversion pour les 9 types ciblés par le vaccin). Au 7<sup>e</sup> mois, les taux d'anticorps contre les types 6, 11, 16 et 18 sont non inférieurs à ceux obtenus avec le vaccin quadrivalent.

- **Efficacité** : l'efficacité sur la prévention des lésions  $\geq$  CIN2, des néoplasies vulvaires ou vaginales intraépithéliales de grade 2 ou 3 causées par les HPV de type 31, 33, 45, 52 ou 58 atteignait 96,3%. Pour la prévention des infections persistantes aux mêmes types d'HPV, l'efficacité était de 96 %<sup>5</sup>.

- **Effets indésirables** : des réactions de durée limitée au site d'injection étaient signalées par 90,7% des femmes ayant reçu le vaccin 9-valent, versus 84,9% pour le vaccin quadrivalent. Ceci était prévisible vu la quantité plus importante d'antigènes et d'adjuvant. Ces réactions étaient généralement faibles, modérées et spontanément résolutive. Parmi les effets systémiques enregistrés, les plus fréquents étaient les céphalées, la fièvre, les nausées, les vertiges et la fatigue; leur fréquence était comparable pour les deux vaccins.

Une autre étude randomisée (N=600)<sup>6</sup> a comparé deux groupes de jeunes filles âgées de 9 à 15 ans. Les participantes du premier groupe recevaient le vaccin quadrivalent contre l'HPV, celles du second groupe le vaccin 9-valent. Un schéma vaccinal en 3 doses (0, 2 mois, 6 mois) était appliqué. Les mesures sérologiques des anticorps anti HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 étaient réalisées au jour 1 et au mois 7. La réponse aux types d'HPV contenus dans les 2 vaccins a été comparable dans les deux groupes. Chez toutes les participantes (à l'exception d'un cas pour l'HPV 45) recevant le vaccin 9-valent, une réponse immunitaire a été constatée vis-à-vis des types 31, 33, 45, 52 et 58. Les effets indésirables ont été comparables dans

les deux groupes, avec cependant une incidence plus élevée d'un gonflement au site d'injection dans le groupe ayant reçu le vaccin 9-valent.

Une étude<sup>7</sup> a comparé, chez des garçons et des filles de 11 à 15 ans, l'immunogénicité et la sécurité du vaccin 9-valent soit administré seul, soit concomitamment à deux vaccins administrés en routine aux Etats-Unis à cet âge (le vaccin conjugué contre les méningocoques A/C/Y/W&135-MCV4- et le dTpa). Pour le vaccin 9-valent contre l'HPV, un schéma vaccinal en 3 doses (0, 2 mois, 6 mois) était appliqué. Les participants du premier groupe (N=620) recevaient le MCV4 et le dTpa 1 mois après la première dose du vaccin contre l'HPV, ceux du deuxième groupe (N=621) simultanément à la première dose du vaccin contre l'HPV. La réponse immunitaire était similaire pour les 3 vaccins dans les deux groupes et la vaccination généralement bien tolérée.

Une 4<sup>e</sup> étude<sup>8</sup> a évalué, également chez des garçons et des filles de 11 à 15 ans, l'immunogénicité et la sécurité du vaccin 9-valent soit administré seul, soit concomitamment à un vaccin dTpa-IPV (Repevax<sup>TM</sup>). Cette étude randomisée a inclus 1.054 participants, dont une moitié (N=526) a reçu le dTpa-IPV simultanément à la première dose du vaccin 9-valent contre l'HPV et l'autre moitié (N=528) 1 mois après cette première dose. Le taux de séroconversion au 7<sup>e</sup> mois pour le vaccin 9-valent contre l'HPV dépassait dans les deux groupes 99%. Pour le vaccin dTpa-IPV, la réponse immunitaire était similaire dans les deux groupes. L'administration concomitante était bien tolérée.

Les études disponibles ne comportent aucune donnée relative à un schéma éventuel à deux doses.

## ■ Les recommandations aux Etats-Unis

L'*Advisory Committee on Immunization Practice* (ACIP) recommande la vaccination généralisée à l'âge de 11-12 ans. La vaccination est également recommandée aux femmes âgées de 13 à 26 ans et aux hommes âgés de 13 à 21 ans qui n'ont pas été vaccinés (ou incomplètement) auparavant. Les hommes de 22 à 26 ans peuvent être vaccinés. Pour la vaccination des femmes, les vaccins bivalent, quadrivalent ou 9-valent peuvent être utilisés ; pour les hommes, les vaccins quadri- ou 9-valent sont préférés<sup>9</sup>. Le vaccin 9-valent n'est actuellement pas disponible en Europe.

## Références :

1. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2015 ; 64 (11) : 300-304. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm>
2. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD et al. US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107 (6): djv086 doi: 10.1093/jnci/djv086 <http://jnci.oxfordjournals.org/content/107/6/djv086.abstract>
3. Joura EA, Ault KA, Bosch FX et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 ; 23(10):1997-2008. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274978>
4. Joura E, Giulano A, Iversen O-E et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 2015; 372:711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1405044#t=articleTop>
5. Herweijer, E.; Leval, A.; Ploner, A et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA* 2014, 311, 597-603. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1829685>
6. Vesikari T, Brodski N, van Damme P et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil<sup>in</sup> 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jun 18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26090572>
7. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M et al. Coadministration of 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. *Pediatrics*. 2015. Published online August 3. doi: 10.1542/peds.2014-4199. <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/07/28/peds.2014-4199.abstract>
8. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T et al. An open-label, randomised study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jun;34(6):627-34. doi: 10.1097/INF.0000000000000694. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25831420>
9. Idem V

## HPV

### Le point sur la vaccination des hommes

Les papillomavirus humains de type 6 et 11 sont à l'origine des condylomes acuminés. En outre, les types oncogéniques de papillomavirus, dont plus particulièrement le 16, sont responsables de cancers de l'anus, du pénis et de la sphère oro-pharyngée. Trente pourcents des cancers liés aux HPV surviennent chez des hommes. Ceci correspond en Europe à 17.000 cas annuels, dont 15.000 sont liés à l'HPV 16. En outre, il n'y a pas de dépistage organisé pour les cancers de l'anus, du pénis et oro-pharyngés. La charge de ces maladies est comparable chez les femmes et les hommes<sup>1</sup>.

Les études randomisées avec le vaccin quadrivalent ont montré une efficacité importante vis-à-vis des condylomes acuminés et les lésions précancéreuses anales chez l'homme, ainsi qu'un bon profil de sécurité.

Plusieurs pays notamment les USA, le Canada, l'Australie, la Suisse et l'Autriche ont recommandé la vaccination généralisée contre les papillomavirus 6, 11, 16 et 18, quel que soit le sexe<sup>2</sup>. En Belgique, le Conseil supérieur de la santé se penche actuellement sur cette question.

### ■ Vaccin 9-valent chez l'homme

Une étude<sup>3</sup> a comparé la réponse immunitaire au vaccin 9-valent contre l'HPV chez des jeunes filles et femmes âgées de 16 à 26 ans d'une part, et des garçons de 9 à 15 ans d'autre part. Les 3.066 participants étaient vaccinés selon le schéma 0, 2 mois et 6 mois. Le taux d'anticorps vis-à-vis de chaque type était mesuré au jour 1 et au mois 7. A ce moment, quatre semaines après la 3<sup>e</sup>

dose, plus de 99% des garçons, des jeunes filles et des femmes avaient des anticorps contre chacun des types d'HPV ciblés par le vaccin. La persistance des anticorps a été démontrée jusqu'à 2,5 ans après la 3<sup>e</sup> dose. L'administration du vaccin était généralement bien tolérée. Les réactions locales au site d'injection étaient faibles à modérées, de courte durée et signalées par 72,8% des garçons, 81,9% des jeunes filles et 85,4% des femmes.

Une autre étude<sup>4</sup> a enrôlé 1.106 hommes hétérosexuels et 1.101 femmes n'ayant pas été vaccinés, tous âgés de 16 à 26 ans. La vaccination était effectuée en 3 doses, selon le schéma 0, 2 et 6 mois. Environ 99,5% des personnes avaient des anticorps au 7<sup>e</sup> mois contre chaque type présent dans le vaccin. Chez les hommes, les taux d'anticorps vis-à-vis des types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 n'étaient pas inférieurs à ceux mesurés chez les femmes. La même étude comportait un groupe de 313 hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et constatait une réponse immunitaire plus faible parmi ces derniers comparés aux hommes hétérosexuels.

### ■ Coût/bénéfice

Une revue systématique<sup>5</sup> des analyses de coûts/bénéfices de la vaccination des hommes a été réalisée : 17 études et 12 modèles mathématiques ont été identifiés. Les auteurs concluent que la vaccination uniquement ciblée sur les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes semble être l'option la plus favorable sur le plan coût/bénéfice. Cependant, une telle stratégie présente une limite de faisabilité, notamment en raison de la difficulté d'identification de cette sous-population, surtout à un âge précoce. La même question s'est posée lors de l'introduction du programme de vaccination contre l'hépatite B. La vaccination d'une cohorte d'âge, comme cela est pratiqué pour l'hépatite B, offre les meilleures chances de succès.

### ■ Acceptabilité

Une enquête par questionnaire a été réalisée auprès de parents d'un garçon dans plusieurs pays européens (Royaume-Uni, Allemagne, France et Italie)<sup>6</sup>. Pour chaque pays, les répondants étaient représentatifs en terme de dispersion géographique, de taille de ville et pour l'âge des garçons. Environ 3 parents sur 4 au Royaume-Uni, en Allemagne et en Italie étaient favorables à la vaccination de leurs fils. Seuls 49% l'étaient en France. Les raisons évoquées étaient de protéger leur enfant et le souci d'une égalité de genre.

#### Références :

1. R. Marty, S. Roze, X. Bresse et al. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* 2013, 13:10 doi:10.1186/1471-2407-13-10 <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/10>
2. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):2109-11. doi: 10.4161/hv.29137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424825>
3. Van Damme P, Olsson SE, Block S et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. Published online June 22, 2015. (doi: 10.1542/peds.2014-3745). <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/06/16/peds.2014-3745.abstract>
4. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015 Jul 2. pii: S0264-410X(15)00903-2. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.088. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26144901>
5. Ben Hadj Yahia MB, Jouin-Bortolotti A, Dervaux B. Extending the human papillomavirus vaccination programme to include males in high-income countries: a systematic review of the cost-effectiveness studies. *Clin Drug Investig*. 2015;35(8): 471-85. doi: 10.1007/s40261-015-0308-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187455>
6. Lee Mortensen G, Adam M, Idtaleb L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2015 Jul 8;15:624. doi: 10.1186/s12889-015-1863-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26152138>

## Pneumocoque

### Nouvel avis du CSS

**Le Conseil supérieur de la santé a actualisé en 2015 son avis relatif à la vaccination contre le pneumocoque des enfants et adolescents.**

#### ■ Epidémiologie

Le *S. pneumoniae* peut être responsable d'**infections invasives** (méningite, septicémie, pneumonie, etc). Une infection est invasive lorsque le *S. pneumoniae* peut être identifié dans un fluide corporel normalement stérile, comme le sang, le liquide céphalorachidien ou pleural ou péritonéal ou articulaire. Avec l'introduction de la vaccination généralisée en 2004 (vaccin conjugué 7-valent), l'incidence des **infections invasives à pneumocoques (IIP)** chez les enfants de moins de 2 ans a fortement baissé, passant de 156/100.000 en 2012 à 56/100.000 en 2013. Cette réduction de plus de 60% est liée à une chute importante des sérotypes inclus dans le vaccin. La réduction d'incidence est moins marquée parmi les enfants de 2-4 ans (43/100.000 en 2002 versus 33/100.000 en 2013).

On distingue, sur base du typage capsulaire, 93 sérotypes de *S. pneumoniae*. Seuls certains sérotypes sont impliqués dans des infections invasives.

En 2013, les sérotypes suivants ont été identifiés

- pour 95 des 110 cas d'IIP enregistrés chez les enfants de moins de 2 ans : 14% étaient des sérotypes présents dans les vaccins 10- et 13-valents, dont 2 uniquement présents dans le 13-valent et 2 communs aux vaccins 10- et 13-valents.
- pour 86 des 101 cas d'IIP enregistrés pour les enfants de la tranche d'âge 2-4 ans : 66% étaient des sérotypes présents dans les vaccins 10- et 13-valents, dont 2 uniquement présents dans le 13-valent

et 3 communs aux vaccins 10- et 13-valents.

Pour l'ensemble des cas d'IIP chez des enfants de moins de 5 ans, les sérotypes les plus fréquents étaient les 1, 12F, 19A, 24F et 33F. Ce sont surtout les bactériémies et les méningites qui diminuent, ces dernières voyant leur incidence passer de 19/100.000 à 4/100.000.

Le *S. pneumoniae* peut également entraîner des **infections non invasives** limitées aux muqueuses (pneumonie communautaire sans bactériémie – CAP ou *community acquired pneumonia*-, sinusite, otite moyenne aiguë – OMA). Une étude montre que le *S. pneumoniae* est impliqué dans plus de 73% des CAP hospitalisées en Belgique entre 2008 et 2009 chez les moins de 15 ans. Par ailleurs, le *S. pneumoniae* et/ou l'*Haemophilus influenzae* sont responsables de 80% des OMA. L'incidence de ces dernières est estimée en 2008-2010, à 223-228/1.000 enfant-année chez les enfants de moins de 4 ans. Cette incidence élevée est à l'origine d'un coût médical et sociétal important.

#### ■ Vaccins

Pour rappel, le vaccin conjugué à 7 valences (Prevenar 7<sup>TM</sup>) a été introduit dans le schéma vaccinal recommandé en Belgique en 2004 et proposé par le programme de vaccination des Communautés en 2007. Depuis lors, deux autres vaccins conjugués, l'un à 10 valences (Synflorix<sup>TM</sup>), l'autre à 13 valences (Prevenar 13<sup>TM</sup>), ont été mis sur le marché. Actuellement, le vaccin 13-valent est utilisé dans le programme de vaccination en Communauté française.

Dans le vaccin 10-valent, 8 sérotypes sont conjugués à une protéine d'*Haemophilus influenzae* et les sérotypes 18C et 19F respectivement à l'anatoxine tétanique et à l'anatoxine diphtérique. Dans le vaccin 13-valent, tout comme dans le vaccin 7-valent, tous les sérotypes sont conjugués à la toxine diphtérique modifiée. La composition

des 3 vaccins conjugués est détaillée au tableau 1, page suivante.

Selon le CSS, les vaccins 10-valent et 13-valent ont un profil qui convient à la situation épidémiologique belge actuelle des infections à *S. pneumoniae*, pour les enfants.

La réponse immunitaire induite chez les enfants par les vaccins conjugués est très bonne.

Le taux de réponse (séroconversion avec atteinte d'un taux d'anticorps considéré comme protecteur) et l'efficacité vaccinale varient selon les sérotypes et les vaccins. L'avis du CSS reprend en détail les données publiées des études disponibles.

En Belgique, l'impact du programme de vaccination avec le vaccin 7-valent, pour les enfants de moins de 2 ans, a été estimé pour les IIP en général à 46% (IC 95% : 34-56) et pour les IIP dues aux sérotypes contenus dans les vaccins à 96% (IC 95% : 93-98).

Après l'introduction des vaccins PCV13 et PCV10 dans les programmes de vaccination dans d'autres pays, les études montrent les mêmes tendances d'efficacité, avec un impact sur les IIP liées aux sérotypes additionnels, sauf pour le sérotype 3, et une diminution de l'incidence du sérotype 19A y compris dans les cohortes vaccinées par le PCV10. Une réduction des infections non invasives (CAP et OMA) est également constatée.

**Les effets indirects de la vaccination des enfants sur les IIP chez les adultes non vaccinés** sont suivis. **Il est trop tôt pour tirer des conclusions**, car les études montrent des résultats contrastés, avec une baisse d'incidence des IIP chez les sujets âgés de plus de 65 ans (Norvège, Danemark, France, Espagne-Navarre) et une absence d'effets indirects (Pays-Bas, Finlande). Un phénomène de remplacement des sérotypes vaccinaux est constaté dans plusieurs études et des données anglaises et européennes, après plus de 4 ans



**Tableau 1 Composition en sérotypes des vaccins**

<b>7-valent</b>												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
<b>10-valent</b>												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F			
<b>13-valent</b>												
4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

d'utilisation du PCV13, montrent que l'incidence globale parmi les personnes de 65 ans et plus est redevenue supérieure à celle lors de l'introduction du vaccin 13-valent chez les enfants. La pertinence clinique de cette observation n'est pas claire.

**■ Pour la pratique**

La primovaccination antipneumococcique complète des nourrissons comporte, pour les vaccins 10- et 13-valents, **3 doses (2 plus 1) selon le schéma 8 et 16 semaines, puis 12 mois.**

Pour les bébés **prématurés**, un schéma en 4 doses (3 +1) est recommandé, à 8, 12 et 16 semaines, puis à 12 mois.

**Que faire en présence d'un retard de vaccination ?**

- Lorsque la première dose est administrée avant l'âge de 10 mois, la deuxième est donnée à 8 semaines d'intervalle et la troisième à l'âge de 12 mois (et au moins 8 semaines après la deuxième).
- Si la première dose est administrée à l'âge de 10 ou 11 mois, une deuxième dose est donnée à l'âge de 12 mois (et au moins 8 semaines après la deuxième).
- Si une dose est donnée entre 12 et 24 mois, aucune dose supplémentaire n'est indiquée.
- Au delà de 24 mois, le vaccin n'est plus administré si l'enfant ne présente pas un risque accru d'infection invasive à pneumocoque.

**Que faire pour les enfants présentant un risque fortement accru d'infection invasive à pneumocoque ? (voir tableau 2)**

Ces enfants doivent bénéficier d'un schéma de vaccination contre le pneumocoque adapté.

• Les **enfants âgés de 2 à 12 mois** recevront 3 premières doses du vaccin 10- ou 13-valent avec un intervalle de 6 à 8 semaines et un rappel avec le même vaccin 10- ou 13-valent à l'âge de 12 mois. Une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent sera administrée après le 2<sup>e</sup> anniversaire.

• Pour les **enfants âgés de plus de 12 mois, jusqu'à 5 ans**  
 - **déjà vaccinés** (2 doses de primovaccination et un rappel avec le vaccin 7-valent ou 2 doses de primovaccination avant l'âge de 12 mois avec le vaccin 13-valent) : administration d'une dose de rappel de vaccin 10- ou 13-valent, puis après le 2<sup>e</sup> anniversaire et à au moins 8 semaines d'intervalle, une dose du vaccin polysaccharidique 23-valent.  
 - **jamais vaccinés ou vaccination incomplète** : administration de deux doses du vaccin 10- ou 13-valent à 8 semaines d'intervalle, puis après le 2<sup>e</sup> anniversaire et à au moins 8 semaines d'intervalle, une dose du vaccin polysaccharidique 23-valent.

• Pour les **enfants de plus de 5 ans** : une dose de vaccin 13-valent peut être administrée, suivie à au moins 8 semaines d'intervalle d'une dose du vaccin polysaccharidique 23-valent.

**Tableau 2. Risque accru d'IIP**

Trois groupes de patients présentent un risque accru  
**1 - Enfants immunocompétents présentant les facteurs de risque**

**suivants:**

- porteurs d'implant cochléaire
- maladie cardiaque chronique (notamment une maladie cardiaque cyanogène congénitale, insuffisance cardiaque, hypertension avec complications cardiaques)
- pneumopathie chronique (bronchectasie, mucoviscidose, dysplasie bronchopulmonaire, fibrose pulmonaire interstitielle, maladie neuromusculaire avec risque d'aspiration, asthme grave traité par stéroïdes systémiques)
- Autres maladies métaboliques
- Fuite de liquide céphalo-rachidien (suite à un traumatisme ou une intervention chirurgicale crânienne majeure)
- 2 - Asplénie fonctionnelle, dysfonctionnement de la rate** (par exemple : drépanocytose homozygote) **ou splénectomie**
- 3 - Enfants souffrant d'immuno-dépression**
- Immunodéficience congénitale
- Traitement immunosuppresseur et autres immunodéficiences acquises y compris leucémies, néoplasmes, lymphomes, greffes de moelle osseuse et d'organe solide et infections par le VIH
- Maladie rénale chronique (syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique)
- Diabète non équilibré

Le vaccin 10-valent est indiqué chez les nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. Le vaccin 13-valent peut être utilisé chez l'enfant plus âgé en rattrapage, pour les mêmes indications (ndlr : le vaccin 13-valent peut aussi être administré aux adultes).

Les vaccins conjugués contre le pneumocoque sont généralement bien tolérés.

Les effets indésirables peuvent se manifester : fièvre, irritabilité, érythème, induration ou tuméfaction au site d'injection, somnolence ou sommeil perturbé.

Lors de l'administration d'une dose de rappel, chez les enfants plus âgés, un érythème ou une induration plus marqué (2,5 à 7 cm) et plus fréquent peut survenir.

Références :

- Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque. Avis n° 8813. Conseil supérieur de la santé. 2015. <http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/csspneumoenfants2015.pdf>

- Fiche 10. Enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques. Conseil supérieur de la santé. Révision 2013. <http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/css8757enfrisquepneumo2013.pdf>

## Rotavirus

### Nouvel avis du CSS

**Suite à la décision prise en 2015 par le Haut Conseil de la santé publique en France d'arrêter la vaccination généralisée des nourrissons contre le rotavirus, le Conseil supérieur de la santé (CSS) a revu la littérature scientifique internationale et a émis un avis « Analyse du risque bénéfique de la vaccination contre le rotavirus en Belgique ».**

Le vaccin contre le rotavirus est repris depuis plusieurs années dans le calendrier des vaccinations recommandées, par le CSS, aux nourrissons.

Le vaccin est administré, selon le calendrier vaccinal

- soit en deux doses pour le Rotarix™ à 8 et 12 semaines
- soit en 3 doses pour le RotaTeq™, à 8, 12 et 16 semaines.

### ■ Vaccination contre le rotavirus et invagination

L'association possible entre une invagination intestinale aiguë et la vaccination contre le rotavirus a été mise en évidence dès 1999, aux États-Unis, avec le vaccin alors utilisé (Rotashield™). Ce vaccin n'a jamais été utilisé en Europe et, sur base d'un excès de risque estimé à 10 invaginations sur 100.000 doses de vaccin, a été retiré du marché aux États-Unis.

Tenant compte de ce précédent, les études cliniques des vaccins actuellement sur le marché (RotaTeq™ et Rotarix™) ont inclus un nombre très important de nourrissons (plus de 60.000 par essai), afin de mieux évaluer le risque potentiel d'invagination. Ces études n'ont montré aucune augmentation du risque dans les 30 à 42 jours suivant les deux doses de Rotarix™ ou les trois doses de RotaTeq™. Sur cette base, la vaccination a

été recommandée par l'OMS, moyennant une surveillance de l'incidence des invaginations après vaccination. Il était en effet possible que les études cliniques n'aient pas eu la puissance statistique suffisante pour détecter les effets indésirables survenant à une fréquence inférieure à 1/60.000.

### ■ Suivi après commercialisation

De nombreuses études ont été réalisées dans des pays à hauts et moyens revenus.

Une étude au Mexique a montré un faible risque additionnel d'invagination après la première dose de Rotarix™ (1/51.000 enfants vaccinés) ; le risque est plus faible après la 2<sup>e</sup> dose.

Au Brésil, seul un très faible risque (1 sur 68.000 enfants vaccinés) après la 2<sup>e</sup> dose de Rotarix™ a été établi. La différence de constatation entre les deux pays pourrait être liée au fait qu'au Brésil, la 1<sup>e</sup> dose de Rotarix™ est donnée simultanément avec le vaccin polio oral, connu pour diminuer la réplication virale du vaccin contre le rotavirus.

Des données australiennes concernent tant le Rotarix™ que le RotaTeq™. L'administration des deux vaccins est associée à un risque accru d'invagination dans les 3 semaines après la 1<sup>e</sup> dose (multiplié au cours de la semaine suivant l'administration par 6,8 pour le Rotarix™ et par 9,9 pour le Rota Teq™) et, à un niveau moindre, durant la première semaine après la 2<sup>e</sup> dose.

Aux États-Unis, les deux dernières études indépendantes réalisées confirment l'existence d'un risque faible d'invagination. L'étude PRISM basée sur la surveillance des données hospitalières, des données d'urgence et ambulatoires de trois groupes d'assurances estime ce risque excédentaire à environ 1,5 cas pour 100.000 enfants vaccinés (8 cas pour ± 500.000 vaccinés) après la 1<sup>e</sup> dose de RotaTeq™ ; aucun risque

additionnel n'a été relevé après les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doses.

L'étude VSD, menée par le CDC sur base du suivi d'une cohorte d'enfants n'a pas montré d'augmentation du risque d'invagination dans les 7 jours après la 1<sup>e</sup> dose de RotaTeq™ (4 cas sur 493.000 vaccinés) ; par contre, elle a montré une augmentation significative du risque (5,3 par 100.000 nourrissons vaccinés) dans les 7 jours suivant l'administration de la 1<sup>e</sup> et de la 2<sup>e</sup> dose de Rotarix™ (6 cas sur ± 200.000 doses administrées).

Une autre étude estime le rapport bénéfice/risque pour un décès à 71 pour 1 et pour une hospitalisation à 1093 pour 1, soit un bilan clairement en faveur de la vaccination.

Une étude à Singapour relève que le risque d'invagination augmente d'environ 8 fois durant les 7 jours suivant l'administration de la 1<sup>e</sup> dose de Rotarix™ (1 cas excédentaire par 65.000 enfants vaccinés).

En Angleterre, une étude montre que chaque hospitalisation pour invagination potentiellement liée à la vaccination contre le rotavirus épargne 375 hospitalisations pour gastroentérite sévère à rotavirus et que chaque décès potentiellement lié à la vaccination est contrebalancé par une baisse de 88 décès dus à une gastroentérite sévère par rotavirus.

Enfin, des données belges montrent un taux d'hospitalisation lié au rotavirus de 46/100.000/an durant l'époque précédant la vaccination et de 12,3/100.000/an en période post-vaccination. Le taux de décès passe de 0,7/100.000 (période 1987 à 2005) à 0,2/100.000 (période de 2008 à 2010).

## ■ Situation française

Le Comité Technique de Pharmacovigilance français estime, pour la période allant de 2006 à octobre 2014, la notification des invaginations dans les 7 jours suivant la vaccination, à 6 cas supplémentaires pour 100.000 nourrissons vaccinés. Il relève aussi une sévérité supérieure de ces cas d'invaginations post-vaccinales, en comparaison des cas spontanés : le taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital atteint 8,5% (4 cas sur 47). Le Comité s'interroge dès lors « sur le bien-fondé de recommander la généralisation de cette vaccination en France ». Cette interpellation a amené le Haut Conseil de la santé publique à proposer l'arrêt de la vaccination généralisée en France.

## ■ Discussion

Les données évoquées plus haut et issues du suivi dans de nombreux pays montrent toutes un risque réel d'invagination suite à la vaccination par RotaTeq™ ou Rotarix™.

Ce risque est cependant très faible : de l'ordre de 1 à 5 par 100.000 nourrissons vaccinés. Seules les données françaises situent ce risque à un niveau un peu plus élevé.

Le CSS conclut qu'« étant donné ce très faible risque et l'impact positif majeur que ces deux vaccins ont sur la réduction des hospitalisations, des visites aux Urgences et dans certaines circonstances, des décès associés aux infections au rotavirus chez des enfants non vaccinés, il demeure toujours d'actualité que les bénéfices de la vaccination contre le rotavirus dépassent de loin les risques liés aux invaginations ».

Le CSS relève aussi que des données belges non publiées sont rassurantes quant à la gestion des cas d'invagination par notre système médical, qu'il s'agisse de cas spontanés (non induits par une vaccination) ou induits par les vaccins.

# LES OBJECTIFS DE VAX INFO

Transmettre aux médecins intéressés des informations concrètes et pratiques en matière de vaccination.  
Faire part des réflexions d'experts quant aux perspectives d'avenir d'une politique vaccinale en Belgique et dans le monde.

Tous les articles publiés sont discutés au sein du Groupe de réflexion scientifique « Vaccinations », composé d'experts issus de toutes les universités belges et d'organismes ou instances, belges ou luxembourgeois, actifs en matière de vaccination.  
Les experts ne sont pas rétribués pour leur collaboration.

Le choix rédactionnel et le contenu des articles dépendent exclusivement des auteurs, et n'engagent que ceux-ci.

Secrétariat de rédaction  
Dr. Patrick Trefois

Editeur responsable: Dr. Patrick Trefois  
65, rue Sans Souci - 1050 Bruxelles

Possible grâce à un «unrestricted educational grant» de GlaxoSmithKline.

Si vous vous posez des questions concernant les vaccinations, vous pouvez les adresser au secrétariat de rédaction, via le site [www.vaxinfo.org](http://www.vaxinfo.org).  
Un membre du Groupe de Réflexion Scientifique « Vaccinations » y répondra dans un prochain numéro.

Par ailleurs, ces cas d'invagination reconnus rapidement peuvent être traités adéquatement.

Référence :

Analyse du risque bénéfice de la vaccination contre le rotavirus en Belgique. Avis n° 9295 et 8863 du CSS. 2015. [http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103887\\_fr.pdf](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103887_fr.pdf)