

Actualisation du calendrier vaccinal belge de ces cinq dernières années : bases scientifiques et enjeux de santé publique

Update of the Belgian vaccination calendar over the last five years: scientific basis and public health issues

SCHETGEN M. et RICHELLE L.

Département de Médecine générale, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les bénéfices de la vaccination comme stratégie efficace de santé publique ne sont plus à démontrer. Ces cinq dernières années, quatre agents infectieux ont fait l'objet de nouvelles recommandations du Conseil supérieur de la Santé sur base des évolutions épidémiologiques nationales et internationales, d'évolutions scientifiques et de développement vaccinal, à savoir la vaccination contre le papillomavirus, le méningocoque, le pneumocoque et la vaccination combinée contre la rougeole-rubéole-oreillons. Ces recommandations prennent également en compte la balance entre intérêt individuel et collectif et le coût-efficacité de son implémentation. La vaccination dans le cadre du calendrier vaccinal de base bénéficie globalement d'une bonne couverture dans notre pays. Elle est toutefois menacée par le phénomène d'hésitation vaccinale (*vaccine hesitancy*) qui a été répertorié dans le top 10 des menaces pour la santé en 2019 par l'OMS. Le phénomène est présent dans notre pays comme ailleurs et particulièrement au sud du pays. Même si les institutions qui s'occupent de l'implémentation du calendrier vaccinal ont mis tout en œuvre pour maintenir la vaccination de base pendant la crise du Sars-Cov-2, l'impact des effets à moyen terme est encore à évaluer. Les professionnels de santé de première ligne étant donné leur rôle de prévention et de contact privilégié avec la population ont un rôle clé à jouer en termes de sensibilisation et d'amélioration de l'adhérence de la population à la vaccination.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 276-284

ABSTRACT

The benefits of vaccination as an effective public health strategy are well established. Over the past five years, four infectious agents have been the subject of new recommendations from the Superior Health Council in Belgium based on national and international epidemiological, scientific and vaccine developments, namely, vaccination against papillomavirus, meningococcus, pneumococcus and combined vaccination against measles-rubella-mumps. These recommendations also consider the balance between individual and collective interest and the cost-effectiveness of its implementation. Vaccination as part of the basic immunization schedule has generally good coverage in Belgium. However, it is threatened by the phenomenon of vaccine hesitancy, which was listed in the top 10 health threats in 2019 by the WHO. The phenomenon is present in Belgium as elsewhere, particularly in the south of the country. Although the institutions involved in the implementation of the immunization schedule have made every effort to maintain basic immunization during the Sars-Cov-2 crisis, the impact of these medium-term effects has yet to be assessed. First-line health professionals, given their role of prevention and privileged contact with the population, have a key role to play in terms of awareness and improvement of the population's adherence to vaccination.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 276-284

Key words : vaccination, basic calendar, public health, vaccine hesitancy

INTRODUCTION

La vaccination est utilisée pour obtenir une immunisation active. L'antigène présent dans le vaccin va entraîner généralement une réponse immunitaire humorale (évaluable via le taux d'anticorps) et une réponse immunitaire cellulaire (difficilement évaluable) via les lymphocytes B et T mémoires. Classiquement, l'antigène administré est soit un agent pathogène vivant atténué (virus ou bactérie), un organisme tué (inactivé) ou des constituants de celui-ci (p.ex. des extraits d'antigènes), un antigène biosynthétique, une exotoxine inactivée (anatoxine).

Plus récemment, de nouveaux types de vaccins issus du génie génétique ont vu le jour (vaccin à ADN, ARN messager...). Dans certains cas, des adjuvants sont utilisés pour augmenter la réponse immunitaire innée. La vaccination permet de développer une réponse rapide et efficace lors d'exposition ultérieure à l'agent pathogène ciblé afin d'éviter des complications et des décès¹. Ses bénéfices ont fait leur preuve et ne sont plus à démontrer^{1,2}. Tant au niveau individuel, collectif, d'intérêt de santé publique qu'au niveau économique, que ce soit en termes de coûts directs (soins, hospitalisations, handicaps liés à la mal-

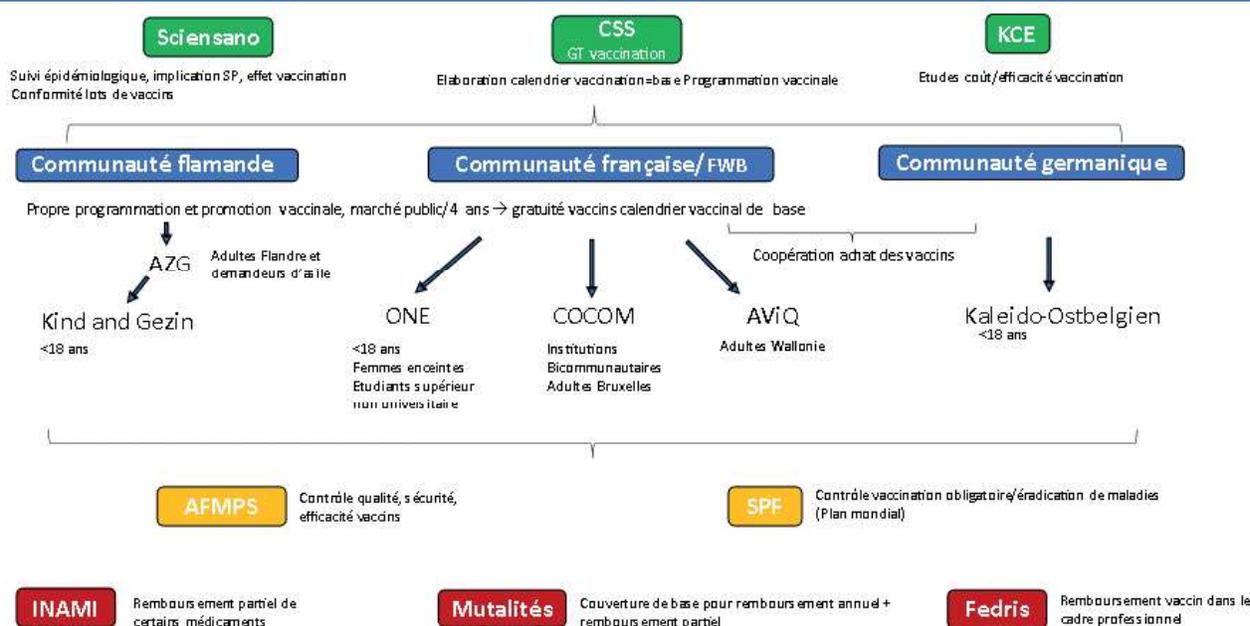
adie) ou indirects (incapacité de travail court ou long terme, etc...). En effet, l'immunisation est un élément clé des soins de santé primaires et un droit humain fondamental ; les programmes de vaccination permettent ainsi d'éviter 2,5 millions de morts dans le monde par an selon l'OMS. C'est également un des meilleurs investissements en soins de santé, y compris en matière de lutte contre la résistance antimicrobienne. Même s'il y a eu des avancées considérables en termes de couverture vaccinale au niveau mondial, la vaccination est fragilisée par les changements démographiques, les crises humanitaires et migrations, les épidémies, les instabilités socio-économiques et politiques ainsi

que par la facilité de diffusion des messages anti-vaccination par les médias sociaux².

Il s'agit d'un domaine qui doit régulièrement s'adapter au vu des évolutions épidémiologiques, scientifiques et de nouveaux développements en termes de vaccins. Le calendrier vaccinal belge, base de la programmation vaccinale, est réajusté régulièrement en fonction de ces éléments. En effet, en Belgique il existe une politique vaccinale qui implique de nombreux acteurs publics et privés agissant à différents niveaux, de la planification à l'exécution, au contrôle qualité (figure 1)^{3,4}.

Figure 1

Schéma politique vaccinale en Belgique.



Organes scientifiques : Conseil Supérieur de la Santé (CSS) ; Centre d'Expertise des Soins de Santé (KCE) ;

Programmateurs : Office nationale de la Naissance et de l'Enfance (ONE) ; Commission Communautaire commune (COCOM) ; Agence pour une Vie de Qualité (AViQ) ; Agentschap Zorg en Gezondheid (AZG) ;

Organes contrôleurs : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits Sanguins (AFMPS) ; Service Public Fédéral (SPF) Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement ;

Organes financiers : Agence Fédérale des risques professionnels (Fedris).

Ce schéma permet d'illustrer les différences qui peuvent exister entre les recommandations du Conseil supérieur de la Santé (CSS) et le calendrier vaccinal de l'ONE ; les évolutions vaccinales et les différences dans les recommandations selon les Communautés. En effet, la programmation vaccinale est propre à chaque Communauté.

Les avis du CSS sont basés sur une revue de la litté-

ture scientifique, publiés à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière, ainsi que sur l'opinion des experts. Le point fort est que la revue de la littérature est réalisée en tenant compte essentiellement des niveaux de preuve. Nous savons que ces opinions, même d'experts de haut niveau restent un niveau de preuve bas. Les avis ne tiennent pas toujours compte par ailleurs du rapport coût efficacité.

Dans cet article, nous ferons le point sur les mises à jour du calendrier vaccinal de base de ces cinq dernières années avec dans l'ordre chronologique : la vaccination contre le papillomavirus (HPV) (2017), le méningocoque (2017, 2019), la vaccination contre la rougeole-rubéole-oreillons (2020) et le pneumocoque (2020, 2021). Ce choix s'est fait essentiellement sur le fait que de nouvelles recommandations ont été émises. La fréquence de chaque pathologie est toutefois fort différente, comme nous le montrent les chiffres de Sciensano. On constate par exemple chaque année plus de 1.000 nouveaux cas de cancer

causés par le HPV. L'incidence estimée des infections invasives confirmées à méningocoques était de 3,5 cas par 10000 habitants en Belgique en 2001 avant toute introduction du vaccin. Les infections pneumococques invasives déclarées en Belgique étaient avant l'introduction du vaccin de 2.700 par an tous âges confondus et de 200 chez les moins de 2 ans (chiffres issus des résumés hospitaliers minimum). Enfin, rappelons qu'avant l'introduction du vaccin, 95 % des enfants avaient la rougeole avant l'âge de 15 ans. Des complications telles qu'une otite ou une pneumonie surviennent dans 10 à 20 % des cas de rougeole, une encéphalite chez 0,1 % des cas et la rougeole est mortelle pour 1 à 2 cas pour 1.000.

ACTUALITES SUR LA VACCINATION DE BASE

Vaccination contre le papillomavirus

Contexte

Les papillomavirus (HPV) sont une famille de virus à ADN qui infectent les cellules baso-épithéliales⁵ des muqueuses (+/-40 types) et de la peau (+/-80 types). L'infection génitale à HPV est la maladie infectieuse sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde⁶, elle s'acquiert le plus souvent dès les premières relations sexuelles. Dans un faible nombre de cas (5-10 % des femmes), une infection à HPV à haut risque oncogénique (HR-HPV) donnera lieu à un cancer du col de l'utérus⁷, ce qui peut survenir lors d'infection persistant plus de 12 à 24 mois⁵, la plupart des femmes se débarrassant de cette infection spontanément (clairance du HPV).

Les cancers par HPV concernent 4,5 % des cancers mondiaux (8,6 % chez les femmes pour 0,8 % chez les hommes⁸). Les HR-HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68) causent des lésions dysplasiques précancéreuses et des cancers de l'oropharynx et de la sphère ano-génitale. On les retrouve respectivement dans presque 100 % des cas dans le cancer du col de l'utérus, 88 % des cancers de l'anus, 70 % des cancers du vagin, 50 % des cancers du pénis, 40 % des cancers vulvaires et 13 à presque 60 % des cancers oropharyngés⁶. Les LR-HPV dits à bas risque oncogénique (6 et 11) provoquent des condylomes ano-génitaux, des dysplasies de bas grade et des papillomatoses laryngées⁵. Les HPV non oncogènes induisent des verrues cutanées (HPV type 1, 2, 5 et 8). Il est à noter que 73 % des cancers sont causés uniquement par les HPV 16/18, que 90 % des condylomes sont causées par du HPV 6 et 11 et que dans les pays industrialisés, la moitié des cancers oropharyngés sont dus aux HR-HPV⁸. Ces manifestations sont en augmentation, notamment dans certains groupes, comme les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH)⁶.

Le CSS en 2007 avait déjà recommandé une vaccination chez les filles entre 9 et 14 ans étant donné que pour une protection optimale, la vaccination doit être effectuée avant que la personne ne soit sexuellement active. En effet, si la personne l'est déjà et qu'elle a déjà été infectée par un ou plusieurs types de virus présents dans le vaccin, l'avantage de la vaccination

est réduit. Le plus grand bénéfice sur la santé de cette vaccination est attendu chez les femmes, en particulier dans la prévention du cancer du col de l'utérus.

En 2016, apparaissait sur le marché en plus du vaccin bivalent (Cervarix®) et du vaccin quadrivalent (Gardasil®), un vaccin nonavalent (Gardasil9®). Celui-ci comprend outre les HPV 6/11/16/18 contenus dans le quadrivalent, les HPV 31/33/45/52/58. Il offre ainsi une couverture plus large pour les HR-HPV et protège des condylomes ano-génitaux. Le vaccin Gardasil® a depuis lors été remplacé au profit du Gardasil9®.

Recommandations

En 2017, en tenant compte de l'évolution de l'épidémiologie et de l'arrivée du Gardasil9® sur le marché, le CSS préconisa d'élargir la prévention vaccinale au-delà de celle du cancer du col de l'utérus, à tous les autres cancers pour lesquels le HPV est impliqué ainsi qu'à la prévention des verrues anogénitales en raison de leur morbidité. Il met en avant que les vaccins bivalent et quadrivalent ont, chez les jeunes filles et les jeunes femmes « naïves », une efficacité de 90 % pour les deux types HPV (16 et 18) mais que dans cette même population « naïve », le vaccin nonavalent (9HPV, Gardasil9®) a en plus une efficacité de 96 % sur les 5 types d'HPV additionnels qu'il contient. Il protège ainsi les sujets « naïfs » contre les HPV responsables d'environ 90 % des cancers du col de l'utérus (contre 73 % pour les HPV 16 et 18) et assure une prévention efficace des verrues génitales⁷.

Recommandations du CSS

- vaccination préventive généralisée des filles et des garçons de 9 à 14 ans inclus ;
- vaccination de rattrapage pour les jeunes femmes et hommes de 15 à 26 ans inclus qui n'ont pas bénéficié de la vaccination préventive généralisée ;
- vaccination des personnes dont les défenses immunitaires sont affaiblies, telles que les personnes ayant subi une transplantation ou vivant avec le VIH/sida.

Ce qui a changé par rapport aux recommandations de 2007 c'est d'avoir inclus la vaccination pour les hommes, les HSH et les patients vivant avec le VIH.

Notons que 25 % des cancers induits par l'HPV se retrouvent chez les hommes dans notre pays⁹ mais seul le cancer du col de l'utérus bénéficie d'un dépistage systématique. La prévalence de l'infection HPV est plus élevée chez l'homme chez qui il existe une incidence constante tout au long de la vie (contrairement aux femmes chez qu'il existe deux pics à l'adolescence et en postménopause)⁷. On peut donc envisager une certaine forme d'obligation morale des garçons face à cette vaccination¹⁰. Pour finir, il existe nettement plus d'infections HPV oropharyngées chez l'homme que chez la femme⁸. Ils souffrent également plus de condylomes périanaux et anaux que les femmes et en particulier les HSH⁶.

La vaccination genre-neutre a donc tout son sens. En effet, en vaccinant à la fois les filles et les garçons, on

s'attend à un renforcement de l'immunité de groupe. Mais le plus grand bénéfice attendu pour les garçons se trouve dans le groupe de garçons qui ont ou auront des relations sexuelles avec des hommes⁷. Des questions subsistent quant à la possibilité d'une protection croisée contre des types de HPV non couverts par le vaccin⁸ et la durée exacte de la protection. Depuis le 01/01/2019, le vaccin Cervarix® a été rem-

placé au profit du Gardasil9® dans le programme de vaccination de base et est enfin gratuit pour les filles et les garçons dans le cadre scolaire. On peut noter à ce niveau une légère différence entre Communautés : la vaccination est prévue pour les jeunes filles et garçons en deuxième année secondaire en Fédération Wallonie-Bruxelles et en première année secondaire en Communauté flamande.

Tableau 1

Vaccins contre les papillomavirus disponibles au 01/01/2021.

Nom commercial	Bivalent (bHPV) Cervarix®	Nonavalent (9HPV) Gardasil9®
Type de vaccin	Vaccin recombinant L1 VLP protéine HPV 16/18	Vaccin recombinant L1 VLP protéine HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Vecteur eucaryote pour la production de la VLP	Cellules d'insectes <i>Trichoplusia ni</i> Hi-5	Cellules de levure <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Schéma vaccinal	9-14 ans : 2 doses (0-5 à 13 mois) 15+ : 3 doses (0-1-6 mois)	9-14 ans : 2 doses (0-5 à 13 mois) 15+ : 3 doses (0-1-6 mois)
Prix unitaire	69,58 €	135,40 €

A l'heure actuelle, Les vaccins disponibles ont un excellent profil d'innocuité. Un effet protecteur a été observé sur des lésions cervicales pré-malignes jusqu'à 10 ans après la vaccination et plus récemment une large étude suédoise a pu démontrer son efficacité sur les lésions cancéreuses allant jusqu'à diminuer de 88 % le risque de cancer chez les jeunes filles vaccinées avant 17 ans¹¹. La vaccination serait également intéressante en traitement adjuvant de l'exérèse chirurgicale des lésions CIN2 afin de réduire le risque de récurrence¹².

Enjeux en Belgique

L'OMS a lancé un appel en 2018 pour atteindre 90 % de vaccination chez les jeunes filles de moins de 15 ans d'ici à 2030. Suivant les derniers chiffres disponibles de Sciensano, il y aurait une couverture de vaccination (dans le cadre de la médecine scolaire) de 80 % en Flandre et de 30 % en Fédération Wallonie-Bruxelles¹³. La vaccination opportuniste (rattrapage entre 12 et 18 ans) est à l'heure actuelle loin d'une couverture optimale mais bénéficie d'un meilleur remboursement depuis le 01/01/2021. Il est à noter que les hommes hétérosexuels bénéficient, par effet d'immunité de groupe, de la vaccination des femmes vaccinées appartenant au même groupe d'âge si la couverture vaccinale de celles-ci est supérieure à 75 %. Les HSH sont exclus de cette protection¹³. Nous ne possédons pas de chiffres depuis l'introduction de l'extension de la gratuité pour tous les adolescents mais il faudra estimer le rapport coût-efficacité de la vaccination dans la réalité actuelle. Le vaccin reste cependant peu accessible financièrement pour certaines populations cibles qui ne bénéficient pas de sa gratuité ou du moins de son remboursement.

Vaccination contre le méningocoque

Contexte

Neisseria meningitidis (méningocoque) colonise le nasopharynx humain avec un portage majoritairement asymptomatique variant entre 10 et 40 %. Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont essentiellement des méningites (50 %) et des bactériémies (35-40 %) ¹⁴. Parmi les 12 sérogroupes, plusieurs sont susceptibles d'induire des IIM, essentiellement les sérogroupes A, B, C, W135, X et Y¹⁵. En Belgique, le séro groupe B a toujours été le plus prévalent (49,5 % en 2019)¹⁶. La forme la plus sévère est le *purpura fulminans* qui peut mener au décès en quelques heures. Le taux de mortalité des infections à méningocoques est de l'ordre de 10 à 15 % (7,4 % en Europe pour le séro groupe B)¹⁷. Le taux de séquelle peut atteindre 10 à 20 % chez les survivants (surdité, séquelle neurologique, amputation de certains membres, troubles de la concentration et/ou de l'apprentissage)¹⁴. La transmission se fait via gouttelettes de salive par contacts étroits et majoritairement via portage asymptomatique. Les épidémies surviennent dans des lieux de promiscuité (crèches, écoles, universités, casernes) ou lors de grands rassemblements de foule. L'incubation est de 1 à 10 jours (souvent moins de 4 jours)¹⁷. On observe 2 pics d'incidence de la maladie : chez les enfants de moins d'un an et chez les adolescents. Le taux de portage est également plus élevé chez l'adolescent et le jeune adulte. Le portage, le taux de transmission et le pic d'incidence sont liés à différents facteurs sociaux et comportementaux (vie en collectivité, sorties, contacts intimes, partage de boissons, manque de sommeil et tabagisme). Malgré sa relativement faible incidence, l'infection à méningocoques est considérée comme une priorité de santé publique du fait de sa mortalité, de sa gravité et de son

potentiel épidémique¹⁷.

La dernière vague épidémique d'infections invasives à méningocoques remonte aux années 1997 à 2001, période pendant laquelle une augmentation de l'incidence de 54 % a été enregistrée passant de 2,4 à 3,7 par 100.000. Cette augmentation fut principalement due à l'accroissement des infections causées par le sérotype C ce qui a motivé l'introduction de la vaccination systématique contre ce sérotype dans les programmes de vaccination dès 2002¹⁷.

Vaccination contre les méningocoques des sérotypes A, C, W, Y

L'épidémiologie des infections invasives à méningocoque a changé ces dernières années en Belgique^{16,17,19} et dans d'autres pays comme les Pays-Bas et le Royaume-Uni^{18,19}. On note en effet une augmentation du nombre d'infections invasives à méningocoque dues aux sérotypes W et Y dont une souche particulièrement virulente qu'on retrouve principalement en Flandre^{16,18}. Le CSS au vu de l'évolution épidémiologique mais également de la distribution variable en fonction de l'âge, de l'éventuel effet de groupe, de la baisse de l'immunité contre le méningocoque de type C chez les adolescents préalablement vaccinés, a émis de nouvelles recommandations en 2019¹⁸. Celles-ci consistent à recommander la vaccination des jeunes enfants et des adolescents par le vaccin conjugué contre les méningocoques des sérotypes A, C, W et Y plutôt que par le vaccin monovalent. L'objectif, bien que le risque infectieux soit faible, est d'éviter la contamination à plus grande échelle. Pour ce faire, deux vaccins conjugués quadrivalents sont disponibles en Belgique (Nimenrix® dès l'âge de 6 semaines ; Menveo® dès l'âge de 2 ans). Jusqu'à ce jour, seul le vaccin contre le méningocoque de sérotype C (Neisvac-C®) est mis à disposition gratuitement par les Communautés qui préconisent une dose unique chez les enfants âgés de 13 à 15 mois. Les vaccins quadrivalents sont coûteux (52,60 €) et sont non remboursés (hormis le remboursement annuel prévu pour la vaccination par les mutuelles).

Recommandations

À l'âge de 15 mois : remplacer la dose du vaccin contre le méningocoque C par une dose d'un vaccin conjugué contre les méningocoques A, C, W, Y ;

À l'âge de 15 à 16 ans : administrer une dose d'un vaccin conjugué contre les méningocoques A, C, W, Y en même temps que la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche ;

Une vaccination de rattrapage est recommandée jusqu'en 2024 pour les personnes entre 15 et 19 ans.

Ces recommandations se justifient par le fait que le méningocoque du sérotype W se retrouve principalement entre 0-9 mois et 15-19 ans et que le méningocoque du sérotype Y se retrouve entre 0-9 mois, 15-19 ans et 65-85 ans. En vaccinant ces deux groupes d'âge cibles, on espère obtenir une protection indirecte des autres tranches d'âge non ciblées par la vaccination. La vaccination à l'adolescence veut également compenser la chute des anticorps protecteurs

contre le sérotype C chez ceux qui ont été vaccinés pendant l'enfance¹⁸.

Un mois après la vaccination avec un vaccin conjugué contre les sérotypes A, C, W et Y, une réponse en anticorps bactéricides est induite chez 70 à 99 % des vaccinés, selon l'âge et le sérotype. La réponse immunitaire est également suffisamment élevée chez les adolescents qui ont été vaccinés contre le méningocoque C à un jeune âge. La quantité d'anticorps et la protection contre les maladies invasives diminuent dès 3 à 5 ans après la vaccination, surtout si les enfants ont été vaccinés à un jeune âge^{18,20}.

Vaccination contre le méningocoque B (MenB)

Un premier vaccin a été enregistré contre le MenB (C4MenB, Bexsero®) et est présent sur le marché belge depuis 2017. Il a été développé par « *reverse vaccinology* » et contient 4 antigènes protéiques de la paroi externe, exprimés de façon variable à la surface du MenB. Il a prouvé son efficacité chez les enfants de moins de 2 ans et est sans effet secondaire majeur¹⁸. Dès lors, la vaccination peut être envisagée individuellement pour les enfants de deux mois à 5 ans, pour les personnes de 15-19 ans et pour les groupes à risque.

Pour les enfants de moins de 1 an, on initie la vaccination à 8 et 16 semaines vu le pourcentage élevé de cas rencontrés avant 6 mois (avec vaccination de routine et paracétamol prophylactique) puis on effectue une dose de rappel entre 11 et 14 mois. Une autre possibilité est d'administrer le vaccin seul à 10 et 18 semaines ou à 12 et 20 semaines avec toujours une dose de rappel entre 11 et 14 mois.

Le vaccin Trumenba® qui comprend 2 variants antigéniques de la protéine de liaison, peut être envisagé individuellement pour les personnes de 15-19 ans (2 injections espacées d'au moins 6 mois et une dose de rappel chez les sujets présentant un risque permanent d'infection invasive à méningocoques) et pour les groupes à risque.

À l'heure actuelle et du point de vue de la santé publique, le CSS¹⁸ ne recommande pas la vaccination contre le méningocoque de type B dans le cadre du calendrier vaccinal de base car l'incidence de la maladie est faible, il y a une absence d'immunité collective et le vaccin est peu coût-efficace. Il faut administrer le vaccin précocement à l'âge de 2 mois en même temps que les vaccins de routine, ce qui entraîne un risque élevé de fièvre qui justifie l'administration prophylactique de paracétamol. Cela implique un degré d'acceptation élevé de la part des parents et des vacinateurs puisqu'il faudrait 3 injections à la visite de 2 mois. La vaccination est toutefois recommandée chez les groupes à risque (ex : personnes aspléniques, avec déficit du complément ou de l'immunité humorale).

Enjeux en Belgique

Au vu des données épidémiologiques et de la gravité de la maladie, l'implémentation d'une vaccination contre les sérotypes ACWY dans le calendrier vaccinal de base semble une piste à encourager en termes de santé publique contrairement à la vaccination contre le méningocoque B où les analyses de coût-effi-

cacité ne montrent pas de réelle plus value¹⁸. Cela est à réévaluer régulièrement en fonction de l'évolution des données épidémiologiques, d'efficacité et de portage.

Vaccination contre le pneumocoque chez l'adulte

Contexte

Le pneumocoque est un agent majeur de pneumonie, septicémie, méningite, sinusite, otite moyenne et exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). On distingue au moins 93 types d'antigènes. Rappelons que la résistance du pneumocoque aux antibiotiques est stable mais reste significative. En 2018, 11 % des pneumocoques invasifs présentaient une sensibilité moindre à la pénicilline, justifiant l'utilisation préventive d'un vaccin chez certains patients.

L'incidence des infections invasives à pneumocoque (principalement pneumonie avec bactériémie) augmente à partir de l'âge de 50 ans et est nettement plus élevée chez les personnes de plus de 65 ans (40 sur 100.000 par an), de même que chez les patients atteints de maladies chroniques et chez les patients immunodéprimés^{21,22}. Septante pour cent des bactériémies à pneumocoque surviennent chez des personnes de plus de 50 ans²¹. En cas de bactériémie pneumococcique, la mortalité s'élève à 12 % chez les personnes de plus de 65 ans et atteint le double chez les plus de 85 ans²³. En 2018, les sérotypes 8, 3, 19A et 12F étaient les principaux sérotypes en Belgique à l'origine d'infections invasives à pneumocoque chez les personnes de plus de 50 ans²¹.

Deux vaccins destinés à l'adulte sont enregistrés : le vaccin polysaccharidique à 23 valences (PPV23) et le vaccin conjugué à 13 valences (PCV13). Les vaccins PCV13 et PPV23 contiennent les sérotypes de respectivement 30 % et 74 % de tous les isolats de bactériémies à pneumocoque des personnes de plus de 50 ans en Belgique. Le vaccin PPV23 est un mélange de polysaccharides capsulaires de 23 sérotypes fréquents dans les cas d'infections invasives à pneumocoque. Le PPV23 est un vaccin pour injection sous-cutanée profonde ou intramusculaire.

Bien que tous les composants du PPV23 ne possèdent pas le même pouvoir immunogène, les concentrations en anticorps atteintes chez les adultes et les personnes âgées en bonne santé restent supérieures à celles présentes avant la vaccination pendant 5 à 10 ans²³. Chez les personnes âgées fragiles et les personnes de plus de 80 ans, ainsi que chez les patients atteints de troubles immunitaires, la réponse en anticorps après la vaccination par le PPV23 est toutefois moindre²³. En cas de revaccination après cinq ans, la réponse immunitaire fonctionnelle est à nouveau comparable à la réponse immunitaire primaire. D'un point de vue clinique, les études montrent que le PPV23 confère une protection de 50 % environ contre les infections invasives à pneumocoque chez les sujets âgés de 65 à 80 ans en bonne santé. Les méta-analyses disponibles confirment cette protection tout en montrant qu'elle est moindre chez les personnes âgées fragilisées et les populations présentant un risque accru, comme les

patients avec une comorbidité ou une diminution de l'immunité²¹. Notons que les effets secondaires de ce vaccin sont minimes : sensibilité locale ou induration, sensation de fièvre, arthralgies et myalgies limitées dans le temps. Ces effets peuvent être exceptionnellement plus importants lors d'un rappel fait moins de 3 ans après la primo injection.

Jusqu'il y a quelques années, le seul vaccin antipneumococcique recommandé chez l'adulte était le 23-valent non conjugué. En 2012, l'Agence européenne des Médicaments a approuvé l'utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué à 13 valences pour tous les âges.

Le vaccin PCV13 est un mélange de polysaccharides capsulaires de 13 sérotypes fréquents, associés à une protéine porteuse permettant d'obtenir une réponse immunitaire dépendante des cellules T. Les titres fonctionnels d'anticorps après vaccination au moyen du PCV13 étaient, en fonction du type capsulaire, comparables voire significativement plus élevés qu'après vaccination par le PPV23, chez les patients de plus de 50 ans et chez ceux présentant des pathologies chroniques sous-jacentes. Chez les personnes âgées fragilisées, la réponse en anticorps était toutefois moindre. Le point essentiel est que chez les patients de 70 ans et plus présentant ou non une comorbidité et vaccinés précédemment au moyen du vaccin polysaccharidique, la réponse en anticorps obtenue était meilleure après revaccination par le PCV13 que par le vaccin poly-saccharidique.

L'intervalle de vaccination minimal afin d'obtenir une bonne réponse en anticorps après la primovaccination par le PCV13 est de 8 semaines. Une réponse fonctionnelle en anticorps encore meilleure a été observée à un intervalle de vaccination de 1 à 4 ans. Dès lors, si l'utilisation des deux vaccins (PPV23 et PCV13) est envisagée, il est préférable d'administrer d'abord le PCV13 en raison de son hypo-réponse après une vaccination antérieure par le PPV23.

L'effet protecteur contre la pneumonie à pneumocoque et contre les maladies invasives diminue avec l'âge au-delà de 65 ans et n'est plus démontrable après 85 ans.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux constatés avec le PPV23, mais les effets locaux au site d'injection sont plus fréquents avec le PCV13 qu'avec le PPV23 et en cas de revaccination après une vaccination au moyen du PCV13.

Récemment, le Conseil supérieur de la Santé a redéfini les groupes cibles pour la vaccination antipneumococcique^{24,25}. Par ordre de priorité, on trouve les adultes présentant un risque accru d'infections à pneumocoque (immunodéprimés, splénectomie, asplénie fonctionnelle, implant cochléaire, fuite du liquide céphalo-rachidien), les adultes présentant une affection chronique cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale, les diabétiques et les patients atteints de maladies neurologiques ou neuromusculaires chroniques à risque d'aspiration et enfin les adultes en bonne santé âgés de plus de 65 ans.

Recommandations

Le CSS recommande des schémas vaccinaux ne tenant pas compte du rapport coût-efficacité (tableau 2).

Tableau 2

Schémas vaccinaux recommandés par le Conseil supérieur de la Santé, compte tenu des nouvelles données scientifiques.

	16 à 85 ans à risque accru d'infections à pneumocoques	50 à 85 ans avec comorbidité	65 à 85 ans en bonne santé	> 85 ans
Primo	PCV 13	PCV 13 ou Pneumo 23®	PCV 13	Pas de vaccination ?
1 ^{er} rappel	Pneumo 23® après 8 semaines	Pneumo 23® après 8 semaines	Pneumo 23® après 1 an	
Rappels	Pneumo 23® tous les 5 ans	Pneumo 23® une fois après 5 ans sauf en cas de comorbidité grave	Pas de rappel	

Lorsqu'un patient a déjà été vacciné par le pneumo23 dans le passé, on fait un rappel avec le Prevenar13 au moins un an après. Pour les adultes, le Pneumovax 23® coûte 31,93€ et le Prevenar 13® 74,55€. Le prix du Prevenar 13® est souvent une source de réticence pour le patient. Il faut toutefois relativiser ce coût avec les aides financières de remboursement octroyées annuellement par les mutuelles dans le cadre d'une vaccination. Il faut également prendre en compte le bénéfice escompté avec la diminution des épisodes infectieux, la limitation du recours aux traitements antibiotiques ou la nécessité d'une hospitalisation potentiellement évitée²⁶. Pour ces patients désireux d'une vaccination mais réticents suite au prix, leur proposer de réaliser uniquement le Pneumovax 23® peut se justifier, tout en sachant que le Prevenar 13® semble avoir un effet plus marqué sur les infections non bactériémiques.

Vaccination combinée contre la rougeole-rubéole-oreillons

Contexte

La rougeole est une maladie virale très contagieuse entraînant des complications dans près de 20 à 30 % des cas. Les complications les plus fréquentes sont les otites moyennes, les laryngo-trachéo-bronchites et les bronchiolites (5 à 10 %). Les pneumonies sont également une cause fréquente (2-7 %). Il y a également un risque de kératite et de conjonctivite, principalement chez les enfants ayant un déficit en vitamine A. Enfin, l'infection par le virus peut dans de rares cas provoquer une encéphalite post-rougeoleuse (0,1-0,2 %) ou une panencéphalite sclérosante subaiguë (SSPE). Chez la femme enceinte, la rougeole augmente le risque de fausse couche, d'accouchements prématurés et de mortalité fœtale²⁷. La rougeole touche tous les groupes d'âge et est une des principales maladies évitables par la vaccination.

Le vaccin trivalent constitué de virus vivants atténués de la rougeole, de la rubéole et des oreillons (RRO) a été introduit en Belgique en 1985²⁸. Le vaccin est administré par voie sous-cutanée ou musculaire.

Pour la rougeole, l'incidence par 100.000 habitants était ainsi passée entre 1982-1983 et 1997-1999 de

714 à 16 en Flandres et de 1281 à 31 en Wallonie ! Pour les oreillons, l'incidence par 100.000 habitants était passée pour les mêmes périodes de 548 à 40 en Flandre et de 1103 à 47 en Wallonie. Actuellement, un tiers des cas surviennent chez des enfants de plus de 14 ans. Ce phénomène de déplacement de la fréquence relative des cas vers les tranches d'âges plus élevées a été constaté pour les oreillons et pour la rougeole.

Malgré l'existence de ce vaccin très efficace, l'Union européenne a connu une augmentation du nombre de cas au cours des dix dernières années. D'après les données du réseau européen EUVAC, le nombre de cas de rougeole a quadruplé en 2010 par rapport à 2009. En Belgique, au cours des 5 premiers mois de 2011, 400 cas de rougeole ont été signalés, soit dix fois plus que durant toute l'année 2010²⁹. Une importante épidémie a également touché la Wallonie fin 2016 avec 289 cas, dont 125 ont nécessité une hospitalisation. Pour 2018, 117 cas ont été signalés dans les trois régions du pays. Au premier semestre 2019, plus de 200 cas ont été confirmés. Cette augmentation peut s'expliquer par la couverture vaccinale sous-optimale pour le vaccin trivalent Rougeole, Rubéole et Oreillon (RRO) au sein de l'ensemble de la population générale et par l'existence de groupes à risques non vaccinés³⁰. Il est nécessaire de couvrir plus de 95 % de la population avec les 2 doses du vaccin RRO pour pouvoir assurer une immunité de groupe et atteindre les objectifs de l'Organisation mondiale de la Santé, à savoir l'élimination complète de la rougeole.

Au niveau mondial, les années 2020 et 2021 risquent à cause de l'épidémie de coronavirus d'être des années catastrophiques en matière de rougeole selon une étude menée par l'UCLouvain, en collaboration avec l'Université de Stanford, la *Harvard Medical School* et l'Organisation mondiale de la Santé. Près de 120 millions d'enfants dans 37 pays risquent de ne pas être vaccinés contre la rougeole à cause de la pandémie de Sars-Cov2, qui complique l'accès aux infrastructures de santé, les déplacements et la disponibilité sur le terrain des professionnels de santé. Or, selon cette étude, une diminution de 15 % de la vaccination de routine pourrait conduire à près de 250.000 décès d'enfants dans les pays pauvres.

En Belgique, la couverture vaccinale en 2016 pour la première dose du vaccin RRO était de 95,7 %. Pour la deuxième dose de RRO, la couverture était de 87,4 % en Flandre et de 75 % en Wallonie et dans la région de Bruxelles-Capitale²⁷.

Le schéma vaccinal comporte une dose de RRO à 12-15 mois. La vérification du statut vaccinal avec une primo vaccination de rattrapage, si nécessaire, est réalisée le plus tôt possible et au plus tard en 3^e maternelle ou en première année primaire. Une deuxième dose de vaccin était recommandée jusqu'à présent en Belgique à l'âge de 10-12 ans. Cette seconde dose n'est pas un rappel au sens « immunologique » du terme. En effet, elle n'est pas destinée à obtenir une réponse anamnétique parce que la réponse primaire est censée conférer une protection à long terme. Elle est surtout nécessaire pour recruter les enfants qui ont échappé à la première vaccination ou les 5 % chez qui le vaccin n'a pas produit une réponse immunologique protectrice.

Recommandations

L'ensemble de ces constats ont amené le Conseil Supérieur de la Santé à proposer en 2019 un nouveau schéma, avançant l'âge de la 2^e dose à 7-8 ans plutôt qu'à 11-12 ans.

Ce type de schéma « avancé » pour la 2^e dose existe dans de nombreux pays. La 2^e dose est ainsi injectée vers 18 mois en France et à 6 ans en Allemagne. A noter que le vaccin est obligatoire dans ces deux pays. Afin de favoriser la vaccination d'un maximum d'enfants et, à terme, éliminer la maladie, l'OMS recommandait déjà depuis plusieurs années, que l'administration de la 2^e dose de vaccin se fasse plus tôt dans la vie. Administrer la 2^e dose de la vaccination entre 7 et 9 ans et non plus à 11-12 ans permettra de limiter le nombre d'adolescents et de jeunes adultes qui ne sont pas complètement vaccinés, souvent par oubli de cette seconde dose.

L'abaissement de l'âge de la vaccination n'a aucun impact négatif sur la sûreté de ces vaccinations et leur efficacité en serait même augmentée.

Rappelons que les principaux effets secondaires de la vaccination sont des réactions locales, notamment une sensation de brûlure de courte durée au site d'injection. Des réactions systémiques peuvent occasion-

nellement se manifester 5 à 10 jours plus tard sous forme d'une fièvre, d'un rash ou d'arthralgies. Ces symptômes ne persistent que 2 ou 3 jours et sont une forme atténuée de l'infection rougeoleuse ou rubéoleuse²⁷. Rappelons également que le vaccin peut être administré à titre prophylactique pour la rougeole dans les 72 heures qui suivent un contact infectieux.

La vaccination est de plus recommandée **lorsque le statut vaccinal est incomplet** ou incertain aux adolescents et aux adultes, aux femmes ayant un désir de grossesse, certaines catégories professionnelles de la santé et aux voyageurs se rendant dans les pays où la maladie reste fréquente.

ENJEUX ET PERSPECTIVES

Bien que le bénéfice coût-efficacité de la vaccination de manière globale ne soit plus à démontrer et que l'accès à la vaccination en Belgique est acceptable, la couverture vaccinale globale n'est pas optimale dans notre pays. Cela peut s'expliquer pour différentes raisons notamment par le coût encore élevé de certains vaccins qui ne sont pas dans le calendrier vaccinal de base ou ne bénéficient pas d'un remboursement suffisant mais également par la « *vaccine hesitancy* » ou hésitation vaccinale en français qui est « le délai d'acceptation ou le refus de vaccination malgré la disponibilité des services vaccinaux »³¹. Il s'agit d'un phénomène complexe, influencé par la désinformation, la complaisance, la commodité et la confiance³² et qui touche différents profils de population. L'OMS en 2018 le mettait dans le top dix des menaces pour la santé globale³². Heureusement, les chiffres de refus de la vaccination de base en Belgique restent globalement bas³³. La situation actuelle de crise du Sars-CoV-2 amplifie la problématique mais la population semble rester majoritairement confiante sur les bienfondés de la vaccination de base³⁴. Reste à voir quelles retombées auront dans les années à venir l'impact de la crise Covid sur la vaccination de base. Comme nos chiffres le montrent, les couvertures vaccinales au sud et au nord du pays restent assez différentes et cela peut également s'expliquer par des lobbies antivaccins particulièrement présents au sud du pays. Il y a donc encore un travail d'amélioration de sensibilisation, d'accessibilité et d'acceptation des vaccins.

CONCLUSION

La vaccination est une stratégie de santé publique efficace mais qui souffre d'un manque d'adhérence par l'ensemble de la population dans notre pays. Le calendrier vaccinal belge de ces cinq dernières années a évolué pour s'adapter aux évolutions scientifiques, épidémiologiques, vaccinales et répondre au mieux aux enjeux de santé pour les maladies qui sont évitables grâce à la vaccination. Des défis restent encore présents en Belgique en termes d'accessibilité financière pour certains vaccins et d'acceptation par la population qui n'atteignent pas pour certaines infections ciblées des taux de couverture vaccinale suffisants, fondement d'un programme de vaccination réussi. En tant que professionnel de 1^{ère} ligne, nous avons un rôle crucial à jouer en termes de sensibilisation et de partenariat avec les patients autour de la vaccination.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2019;36(1):74-81
2. WHO. The Global Vaccine Action plan 2011-2020 : review and lessons learned: strategic advisory group of experts on immunization. World Health Organization. Genève ; 2019.
3. Vaccination Info. (Consulté le 30/03/2021). [Internet]. Disponible sur : <https://www.vaccination-info.be/quelle-est-la-politique-de-vaccination-en-belgique/>
4. Wyndham-Thomas C, Boon N, Grammens T, Van Damme P. Conseil et politique de vaccination Rapport annuel VPD 2017. Sciensano.
5. IARC. Biological Agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100B:1-475. Disponible sur : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/index.php>.
6. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L *et al*. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine*. 2012;30:F12-23.
7. Conseil Supérieur de la Santé, Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus. Avis CSS 9181, révisé en 2017 (25/09/2017). Disponible sur : <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9181-papillomavirus-humain>
8. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-70.
9. Thiry N, Gerkens S, Cornelis J, Jespers V, Hanquet G. Analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons contre le virus HPV – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Reports 308Bs.
10. Luyten J, Engelen B, Beutels P. The Sexual Ethics of HPV Vaccination for Boys. *HEC Forum* . 2013;26(1):27-42.
11. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F *et al*. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.
12. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E *et al*. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2020;135(5):1070-83.
13. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J *et al*. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health* [Internet]. 2020;8(2):e191-203.
14. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30:B3-9.
15. Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R *et al*. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Review of Vaccines*. 2016;16(4):313-28.
16. Sciensano. Épidémiologie des maladies infectieuses. Méningite à méningocoques. (Consulté le 31/03/2021). Sciensano. [Internet]. Disponible sur <https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Meningo.aspx>
17. Conseil supérieur de la Santé, Vaccination de l'enfant, de l'adolescent et des personnes à risque contre le méningocoque du groupe B, Avis CSS 9125, révisé en 2017 (04/04/2017). Disponible sur : <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9125-meningocoque>
18. Conseil supérieur de la Santé. Vaccination contre le méningocoque. Avis CSS 9485, révisé en 2019 (22/07/2019). Disponible sur <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9485-vaccination-contre-le-meningocoque>
19. Krone M, Gray S, Abad R, Skoczynska A, Stefanelli P *et al*. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill* 24, 2019.
20. Centre Belge d'Information Pharmaceutique. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande de vacciner les enfants et les adolescents contre le méningocoque des serogroupes W & Y. *Folia Pharmaceutica*. 2019. Disponible sur : <https://www.cbip.be/fr/articles/3183.pdf?folia=3180&version=long>
21. van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A *et al*. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2018;24:89-100.
22. Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, Pallarés R, Muñoz-Almagro C, Hernández S *et al*. Corrigendum to "Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults" [Int J Infect Dis 86 (2019) 122–130]. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:206.
23. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: Long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine*. 2012;30(30):4435-44.
24. Conseil Supérieur de la Santé, Avis - Vaccination antipneumococcique- adultes (fiche), édité par le Service Public Fédéral santé publique, Belgique, 2020, disponible en ligne : <https://www.health.belgium.be/fr/avis-vaccination-antipneumococcique-adultes-fiche>
25. Blommaert A, Hanquet G, Willem L, Theeten H, Thiry N, Bilcke J *et al*. Vaccination des adultes contre le pneumocoque : évaluation économique—Synthèse, Bruxelles : Centre Fédéral d'expertise des soins de santé, 2016
26. Rapport Infections invasives à pneumocoques en Belgique 2018. Centre de référence national pour les infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*
27. Conseil supérieur de la Santé CSS Guide de vaccination – avis mars 2019 <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9141-calendrier-vaccinal-de-base> http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/1908744_9/Vaccination%20de%20rattrapage%20%282013%29%20.pdf
28. Centre belge d'information pharmaceutique. Vaccin contre la rougeole-rubéole-oreillons. Disponible sur : http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/nIndex/GGR/Merk/MP_P.cfm
29. Asnong C, Van Herck K, Lernout T, Theeten H, Van Damme P. Lessons learned from a measles outbreak in Antwerp, Belgium. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(4):343-5.
30. Sabbe M, Hue V, Hutse M, Wautier M, Goubau P. Measles epidemic in Belgium 2011-2012: reasons for non-vaccination. *Tijdschrift van de Belgische Kinderarts. Journal du Pédiatre Belge*. 2013;15(1):20-23.
31. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine* [Internet]. 2015;33(34):4161-4.
32. World Health Organisation. Ten threats to global health in 2019. World Health Organisation. Genève;2018.
33. Castroviejo Fernández, Jourdain L, Kacenenbogen S et Smeesters PR. Parental perspective about paediatric vaccination : a focus group study in Brussels. *Rev Med Brux*. 2019;40:5-17.
34. Kessels R, Luyten J, Tubeuf S. Willingness to get vaccinated against Covid-19: profiles and attitudes towards vaccination, disponible sur : <https://sites.uclouvain.be/econ/DP/IRES/2020035.pdf>

Travail reçu le 10 mai 2021 ; accepté dans sa version définitive le 6 août 2021.

CORRESPONDANCE :

M. SCHETGEN

Faculté de Médecine

Campus Erasme - CP 609

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : marco.schetgen@ulb.be