

# VAX INFO MAGAZINE

## SOMMAIRE du Vax Info n° 79 - décembre 2017

- 1 - HPV : Nouvel avis du Conseil supérieur de la santé
- 2 - Zona : Nouvel avis du Conseil supérieur de la santé
- 3 - Méningocoques : Récent avis du Conseil supérieur de la santé

### 1 - HPV (papillomavirus humain)

#### Nouvel avis du Conseil supérieur de la santé

**Dans son nouvel avis, le Conseil supérieur de la santé (CSS) recommande la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) non seulement dans un but de prévention des cancers du col utérin, mais aussi pour prévenir tous les types de cancer liés à l'HPV, ainsi que les condylomes acuminés. Dans ce contexte, le CSS plaide pour une vaccination systématique des garçons aussi.**

Nous reprenons dans cet article de larges extraits de cet avis.

Depuis 2007, la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) est recommandée aux jeunes filles et aux jeunes femmes à titre de vaccination de base afin de prévenir le développement du cancer du col de l'utérus.

Sur base de l'évolution des connaissances concernant le rôle des HPV dans d'autres types de cancers anogénitaux et oropharyngés, de l'efficacité démontrée de la vaccination et du développement d'un nouveau vaccin nonavalent, le CSS propose de revoir les recommandations vaccinales et d'étendre la vaccination généralisée aux jeunes hommes.

Cette prévention élargie permettrait un gain accru en termes de santé publique, une non stigmatisation d'un comportement sexuel et un impact éventuel sur les coûts des soins.

Le mode de transmission sexuelle des infections à HPV constitue une raison supplémentaire de croire, en fait, que les garçons pourraient avoir une obligation morale d'adhérer à la vaccination HPV.

- Les femmes paient le plus lourd tribut aux pathologies liées à l'HPV. Le but premier de la vaccination prophylactique HPV est de les protéger des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus. On estime que la vaccination des jeunes filles permet non seulement une diminution des cancers chez les femmes mais aussi de façon moins marquée chez les hommes hétérosexuels. Une couverture vaccinale de 70% chez les jeunes filles diminue la circulation des virus HPV.
- Les raisons de vacciner les adolescents reposent sur le fait que 25% de tous les cancers liés à l'HPV (carcinome anal, cancer de la tête et du cou, cancer du pénis) surviennent chez les hommes. Bien que moins fréquents, ils peuvent être évités par la vaccination. Les verrues génitales sont en augmentation chez les hommes, elles sont prévenues par la vaccination.

Les hommes constituent un réservoir des virus HPV, ils sont le plus souvent asymptomatiques. On estime que la vaccination des hommes aura un effet accru sur la réduction des cancers chez les femmes. L'immunité de groupe est plus importante lorsque les filles et les garçons sont vaccinés. La vaccination des garçons permet de les protéger avant tout rapport sexuel, hétéro mais surtout homosexuel.

## Epidémiologie

Les infections à papillomavirus humain font partie des infections sexuellement transmissibles les plus courantes. Elles s'acquièrent le plus souvent dès les premières relations sexuelles. Les infections à HPV affectent donc particulièrement les jeunes des deux sexes. Mais on peut être à nouveau infecté à tout âge. Ce risque d'acquérir une nouvelle infection par HPV est corrélé de manière proportionnelle à l'activité sexuelle et au nombre de partenaires.

La plupart des infections HPV se déroulent de manière asymptomatique. En outre, la plupart des infections disparaissent également spontanément. On parle alors de clairance du virus. Les résultats d'une vingtaine d'études sur la clairance du virus divergent fortement. Le pourcentage de femmes infectées chez qui le HPV n'est plus décelable après un an variait selon l'étude de 37% jusqu'à 91%. Il n'existe pas de consensus sur la question de savoir si le virus a alors vraiment disparu du corps.

- Chez les femmes, la prévalence est la plus élevée avant 25-30 ans puis décroît progressivement ; il existe un second pic de prévalence de moindre importance après 60 ans. Les sept types les plus fréquents sont : HPV 16 (3.5%), HPV 31 (2.2%), HPV 51 (1.7%), HPV 39 (1.2%), HPV 52 (1.2%), HPV 56 (1.2%), HPV 18 (0.9%). Parmi les femmes ayant des lésions cervicales cytologiques de haut grade, les types HPV 16 (58%) et HPV 18 (17%) sont les plus fréquents.
- Les hommes présentent une incidence d'infection élevée qui, contrairement aux femmes, ne diminue pas avec l'âge mais reste constante tout au long de la vie. Une infection par HPV est plus souvent constatée chez les hommes homo- ou bisexuels que chez les hétérosexuels.
- Chez les hommes et femmes coinfectés par le VIH, les prévalences de l'infection par HPV sont significativement plus élevées que dans la population générale. Les génotypes les plus fréquemment rencontrés chez les personnes VIH positives sont différents de ceux de la population générale.

## Cancer

Sur l'ensemble des cancers dans le monde, le poids total des tumeurs associées aux HPV chez les hommes et les femmes est estimé à environ 5%. Il pèse plus chez les femmes que chez les hommes.

L'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) a classé les différents génotypes d'HPV selon des critères épidémiologiques et des études sur les mécanismes d'induction de carcinogénicité. Dans leur dernière mise à jour de 2014, 12 génotypes de HR-HPV sont classés dans le type 1A, c'est-à-dire certainement oncogènes : il s'agit des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59. Le type 68 est considéré comme probablement oncogène (type 2A). Les 7 autres types (26, 53, 66, 67, 70, 73 et 82) ont été retrouvés dans de rares cas de cancer et sont classés dans le type 2B comme "possiblement" oncogènes.

### Le cancer du col de l'utérus

Le lien entre infection HPV et cancer du col de l'utérus est bien établi. Dans presque 100% des cas, les 13 types de HPV à haut risque peuvent être détectés (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, et 68). En Europe, 58,7% sont attribués au HPV 16, pour seulement 16,1% au HPV 18.

L'infection HPV constitue une cause nécessaire mais pas suffisante pour le développement d'un cancer du col utérin. Ce n'est en effet que dans une faible minorité de cas (chez 0,02-0,22% des femmes) qu'elle entraînera effectivement un cancer du col utérin. Dans la majorité des cas, le virus est éliminé. Les facteurs déterminant si une infection à HPV persiste et évolue vers des lésions cervicales et/ou un cancer font encore l'objet d'études.

Si la clairance du virus ne se produit plus et que l'infection à HPV persiste, l'épithélium peut présenter des anomalies sous forme d'atypie et de dysplasie légère. Ce faible grade d'anomalies est désigné sous le nom de néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN1). Une clairance spontanée se produit généralement (60% des cas) en cas de CIN1 et seul 1% évolue finalement vers un cancer.

Une CIN1 peut toutefois se développer ensuite et provoquer des anomalies graves de l'épithélium sous forme de dysplasie s'étendant à deux tiers ou à toute l'épaisseur de l'épithélium (respectivement CIN2 et CIN3). En cas de CIN3 (autrefois dénommé carcinome in situ ou CIS), une instabilité génétique des cellules hôtes apparaît, entraînant une dégénérescence de celles-ci en cellules tumorales. Dans le cadre d'un CIN2 et d'un CIN3, la proportion de lésions qui régressent spontanément est nettement plus faible (30-40%) et, en l'absence de traitement, plus de 12% aboutiront à un cancer. Une CIN3 présente un risque plus élevé d'évoluer en carcinome

cervical invasif.

Outre les lésions cellulaires squameuses (CIN ou néoplasie intra-épithéliale cervicale), il existe également des lésions glandulaires (CGIN ou néoplasie glandulaire intra-épithéliale cervicale). L'adénocarcinome in situ (AIS) est considéré comme une lésion pré-maligne de ces lésions glandulaires. L'AIS est également provoqué par l'HPV 16 et l'HPV 18.

### Les cancers anogénitaux

D'autres types de cancers anogénitaux ont montré également une présence de HPV. Les HR-HPV (surtout HPV 16 et 18) ont ainsi été retrouvés dans 88% des cancers de l'anus, 70% des cancers du vagin, 50% des cancers du pénis et 43% des cancers vulvaires.

### Les cancers de la sphère ORL

L'HPV a été détecté dans certains cancers de la sphère ORL et notamment les cancers de l'oropharynx. Ainsi, les HR-HPV sont trouvés dans environ 50% des cancers de l'oropharynx dans les pays industrialisés.

### Les verrues anogénitales

Les types à faible risque (LR-HPV) provoquent des verrues anogénitales (condylomata acuminata), des infections subcliniques persistantes et des anomalies épithéliales bénignes. Les types HPV6, HPV11 et HPV 16 sont responsables de plus de 90% des verrues génitales.

Les HPV 6 et 11 ne provoquent pas de cancer du col utérin mais peuvent, dans des cas exceptionnels, provoquer un cancer du larynx et des tumeurs de Buschke-Löwenstein de l'anus, de la vulve et du pénis. Ces types sont également responsables de pratiquement 100% des cas de papillomatose respiratoire récurrente (PRR). La PRR est une maladie très sérieuse mais rare, caractérisée par des verrues ou papillomes récurrents au niveau des voies respiratoires supérieures, principalement du larynx.

Chez les patients coïnfectés par le VIH, les lésions de condylomes sont significativement plus fréquentes que dans la population générale, ainsi que le taux de récurrence post traitement.

### Les vaccins

Trois vaccins sont actuellement enregistrés par l'*European Medicines Agency* (EMA) :

- le vaccin bivalent (Cervarix®) (bHPV),
- le vaccin quadrivalent (Gardasil®) (qHPV),
- le vaccin nonavalent (Gardasil® 9) (9HPV).

Les 2 premiers vaccins sont disponibles en Belgique depuis 2007, le troisième (Gardasil® 9) est enregistré et disponible en pharmacie depuis juillet 2016 ; il fait l'objet d'un remboursement pour les jeunes filles de 12 à 18 ans depuis juin 2017.

### L'efficacité

- Le vaccin bHPV (HPV type 16 et 18) est efficace à 95% contre les CIN2/3 et l'adénocarcinome in situ (AIS).
- Chez les femmes de 16 à 25 ans, le vaccin qHPV (HPV types 6,11,16 et 18) s'est montré efficace à plus de 98% contre les lésions CIN2+ et à 100% contre les néoplasies intra-épithéliales vulvaires et vaginales (VIN/VAIN 2/3) et à 98% contre les verrues génitales. Les études de follow-up indiquent une efficacité de près de 10 ans pour les 2 vaccins.
- Le vaccin 9HPV (HPV types 6,11,16,18,31,33,45,52 et 58) induit une réponse immunitaire dans 99% des cas et un suivi médian de 40 mois a démontré une efficacité clinique de 97% pour les cancers et dysplasies de haut grade pour le col, la vulve et le vagin.

Les études de suivi attestent d'une efficacité d'une durée de près de 10 ans pour les vaccins bHPV et qHPV.

En comparant les données d'immunogénicité chez les adolescentes de 9 à 14 ans inclus à celles des femmes plus âgées, on peut attribuer une grande efficacité prophylactique aux vaccins chez les jeunes filles. Une efficacité vaccinale a été démontrée contre l'infection persistante, les lésions génitales externes et les dysplasies du col chez les femmes âgées de 24 à 45 ans.

Chez les hommes (9-18 ans) la réponse immunologique est similaire à celle observée chez les jeunes filles. Le vaccin qHPV a démontré une efficacité de 86% pour la prévention des infections persistantes et de 90% contre les lésions externes péniennes, scrotales ou périanales induites par les 4 géotypes vaccinaux.

### Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les trois vaccins (bHPV, qHPV et 9HPV) sont :

- des réactions au site d'injection : rapportées chez près de 80% des vaccinés dans les premiers jours suivant une vaccination ;
- des céphalées, rapportées chez 13 à 15% des vaccinés dans les 15 jours post vaccination.

Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère ou modérée et se résolvent spontanément.

Une revue systématique des effets indésirables a conclu que la survenue chez les jeunes filles vaccinées de deux syndromes rares, le Syndrome Dououreux Régional Complexe (SDRC) et le Syndrome de Tachycardie Orthostatique Posturale (STOP) ne différait pas de l'incidence dans la population générale (EMA).

### Contre-indications et précautions particulières

- Comme pour tout vaccin, les vaccins HPV ne peuvent être administrés en cas de réaction allergique grave démontrée à l'égard d'un des composants du vaccin ou après administration d'une dose précédente.
- L'administration du vaccin HPV pendant la grossesse n'est pas recommandée. Cependant, si une femme enceinte est vaccinée accidentellement, il n'y a pas lieu d'interrompre la grossesse. Il est toutefois recommandé de compléter le schéma vaccinal contre l'HPV après l'accouchement.
- Les femmes allaitantes peuvent recevoir le vaccin si nécessaire.

### Mode d'administration et dosage

Tous les vaccins HPV doivent être administrés par voie intramusculaire.

- Pour les adolescents (garçons et filles) entre 9 et 14 ans inclus, un schéma en deux doses de 0,5 ml à 0-6 mois ou 0-12 mois est recommandé pour les vaccins. Pour ce schéma en 2 doses, la deuxième dose doit être administrée dans un délai de 5 à 13 mois. Si cet intervalle est plus long, il faut administrer une troisième dose.
- Pour les sujets de plus de 15 ans, un schéma en trois doses est recommandé. Gardasil® et Gardasil 9® doivent être administrés selon le schéma 0, 2, 6 mois, Cervarix® selon un schéma 0, 1, 6 mois. Pour les schémas en 3 doses, il faut respecter un intervalle minimum de 4 semaines entre la première et la deuxième dose et minimum 12 semaines entre la deuxième et la troisième dose. Pour les trois vaccins, des intervalles plus longs entre la première et la deuxième dose ou entre la deuxième dose et la troisième induisent une réponse immunitaire supérieure.
- Pour les sujets immunodéprimés y compris les enfants de moins de 16 ans, il n'existe aucune donnée sur des schémas en 2 doses. La prudence veut donc que l'on recommande chez tout sujet immunodéprimé (greffé ou VIH-positif) des schémas en 3 doses en attendant plus de données sur des schémas en 2 doses.

Un schéma initié avec un vaccin donné doit être préférentiellement terminé avec le même vaccin, sauf si le schéma

est complètement ré- initié.

Un schéma interrompu ne doit pas être recommencé. Le nombre de doses recommandées pour le schéma se base sur l'âge auquel la première dose a été administrée. Si le vaccin 9HPV est utilisé pour poursuivre ou compléter toute vaccination initiée avec le bHPV ou le qHPV, la protection contre les génotypes supplémentaires n'est pas prouvée.

Pour les sujets qui ont été adéquatement vaccinés avec le bHPV ou le qHPV, il n'y a pas de recommandation concernant une vaccination supplémentaire avec le 9HPV.

### Compatibilité avec d'autres vaccinations

Lors de l'administration simultanée des vaccins HPV aux vaccins diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite A, hépatite B, polio et au vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque (MenACWY-CRM), la réponse immunologique pour le HPV n'est pas inférieure. Aucune donnée n'a été publiée en ce qui concerne l'administration concomitante avec les vaccins RRO ou influenza.

L'administration concomitante peut augmenter la douleur et le gonflement au site d'injection.

### Recommandations

La vaccination vise principalement à prévenir les formes muqueuses d'infections symptomatiques au VPH, en particulier le cancer du col de l'utérus, mais aussi dans la région anogénitale et ailleurs. Un deuxième objectif est la prévention des verrues anogénitales.

Les vaccins bivalent (bHPV) et quadrivalent (qHPV) ont, chez les jeunes filles et les jeunes femmes "naïves", une efficacité de 90% pour les deux types HPV (16 et 18) qui représentent environ 74% des cas du cancer du col de l'utérus en Europe. Dans cette même population "naïve", le vaccin nonavalent (9HPV) a, de plus, une efficacité de 96% sur 5 types supplémentaires d'HPV (31, 33, 45, 52, 58) qu'il contient. Il pourrait ainsi offrir, aux sujets "naïfs", une protection contre les types HPV responsables d'environ 90% des cancers du col de l'utérus.

Chez les jeunes filles/jeunes femmes âgées de 15 à 26 ans, indépendamment de leur statut HPV avant la vaccination (naïves et non-naïves), la protection contre les infections persistantes de six mois des HPV 16/18 et des lésions de type CIN2 et CIN3, était de 45 - 60%.

La prévention efficace des verrues génitales est réalisée seulement avec les vaccins qHPV et 9HPV.

- **1. Vaccination généralisée des adolescents (filles et garçons) de 9 à 14 ans inclus.** Une vaccination prophylactique généralisée chaque année d'une cohorte de jeunes filles et de jeunes garçons d'un âge compris entre 9 et 14 ans inclus est recommandée suivant un schéma en 2 doses de vaccin HPV adapté (0,6 mois). Afin de garantir une couverture vaccinale importante, cette vaccination est organisée, préférentiellement, dans le cadre des soins de santé à l'école, mais peut être réalisée par tout autre médecin vaccinateur.
- **2. Vaccination de rattrapage des jeunes femmes et hommes de 15 à 26 ans inclus.** La vaccination des adolescents et des adultes de 15 à 26 ans inclus, qui n'ont pas bénéficié de la vaccination prophylactique généralisée, peut être proposée, sur base individuelle, par le médecin traitant suivant un schéma en trois doses (0,1 ou 2 et 6 mois). La fréquence des contacts sexuels chez les adolescents et les jeunes femmes et hommes augmente avec l'âge et, parallèlement à cela, le risque d'infection par un ou plusieurs types d'HPV contenus dans le vaccin. L'efficacité du vaccin HPV diminue avec l'âge chez les sujets sexuellement actifs. L'efficacité de cette vaccination pourra être maximale chez les sujets qui ne sont pas encore sexuellement actifs. Chez les sujets sexuellement actifs, qui peuvent déjà avoir été infectés par l'un ou plusieurs HPV contenus dans le vaccin, la décision de vacciner doit aller de pair avec une information signalant que le vaccin ne peut garantir la protection que contre les types d'HPV vaccinaux non acquis. Sur base des données actuelles, le CSS ne recommande pas de typage HPV dans le cadre de l'indication de la vaccination.
- **3. Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH)** Le risque d'infection et de lésions dysplasiques et cancéreuses étant particulièrement accru chez les HSH, ceux-ci devraient se voir proposer cette vaccination jusqu'à 26 ans inclus. La vaccination jusqu'à 26 ans compris a prouvé être efficace contre l'infection par HPV et les dysplasies anales de haut grade Ils ne bénéficient pas de l'éventuelle protection offerte par la vaccination des femmes. Il existe une étude

démontrant le coût-bénéfice de vacciner les HSH.

- **4. Vaccination des immunodéprimés** L'immunodépression cellulaire telle qu'on la retrouve dans l'infection par le VIH ou chez les patients transplantés est un facteur de risque qui accroît de manière significative l'acquisition et la persistance d'infection par HPV ainsi que la prévalence et l'incidence des condylomes, des lésions dysplasiques et cancéreuses induites par HPV. L'évolution des lésions induites par HPV est nettement péjorée chez ces patients en raison de la moins bonne réponse au traitement et à un taux de récurrence accru. Toutes ces données soulignent que cette population pourrait particulièrement bénéficier d'une vaccination HPV suivant un schéma à 3 doses, à réaliser de préférence avec le vaccin 9HPV. La réponse au vaccin juste après la transplantation est médiocre. Il est préférable de vacciner avant la transplantation (la dernière dose deux semaines avant l'intervention) ou 3 à 6 mois après la transplantation.

## Dépistage cancer du col

L'efficacité de la vaccination HPV pour la population dépend du degré de couverture vaccinale atteint. Le dépistage systématique du (pré-) cancer du col de l'utérus reste nécessaire tant pour les femmes vaccinées que pour les non-vaccinées. Cependant les recommandations spécifiques pour ce dépistage seront adaptées en fonction de l'évolution de la vaccination dans la population.

Contrairement au cancer du col de l'utérus, il n'existe actuellement pas de dépistage systématique pour les autres cancers induits par les HPV.

### Références

- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre les infections causées par le papillomavirus humain. Bruxelles : CSS ; 2017. Avis n° 9181.

[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/9181\\_hpv\\_fr\\_27092017\\_0.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9181_hpv_fr_27092017_0.pdf)

[\[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/9181\\_hpv\\_fr\\_27092017\\_0.pdf\]](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/9181_hpv_fr_27092017_0.pdf)

- Fiches de vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) (enfants et adolescents) (CSS 9181) (2017)

[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/fiche\\_9181\\_vaccination\\_hpv\\_fr.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/fiche_9181_vaccination_hpv_fr.pdf)

[\[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/fiche\\_9181\\_vaccination\\_hpv\\_fr.pdf\]](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/fiche_9181_vaccination_hpv_fr.pdf)

## ENCADRE

### Le vaccin bivalent contre l'HPV protège également contre d'autres types d'HPV

Une étude publiée menée en Ecosse et publiée dans *The Lancet* a examiné l'effet de l'introduction du vaccin contre l'HPV bivalent en 2008 sur la prévalence de l'HPV après sept ans.

L'étude a recueilli plus de 8.500 frottis prélevés chez des femmes nées entre 1988 et 1995 qui avaient été vaccinées contre l'HPV à l'âge de 12-13 ans ; les frottis cervicaux pour dépistage étaient effectués à l'âge de 20-21 ans et comportaient une détermination des génotypes d'HPV.

La prévalence des types d'HPV 16 et 18 passait de 30% dans la cohorte de naissance de 1988 à 4-5% dans la cohorte de naissance de 1995, ce qui représente une efficacité vaccinale (VE) de 89,1%. Il y avait également une protection croisée contre les HPV de types 31 (93,8%), 33 (79,1%) et 45 (82,6%). Les femmes non vaccinées, nées en 1995, présentaient un risque réduit de développer des infections liées aux HPV de types 16, 18, 31, 33 et 45 par rapport aux femmes nées en 1988. Selon les auteurs, cela indique une protection de groupe (*herd immunity*) aussi bien contre les sérotypes repris dans le vaccin que contre d'autres sérotypes absents de ce dernier.

Référence : Kavanagh K, Pollock KG, Cishieri K et al. *Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland : a 7-year cross-sectional study* [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30468-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30468-1/fulltext)]. *The Lancet* 2017. Published on line 28 september 2017. )

## 2 - ZONA

### Nouvel avis du Conseil supérieur de la santé

Le Conseil supérieur de la santé (CSS) a publié en juillet 2017 un nouvel avis sur la vaccination contre le zona (ou herpès zoster - varicella zoster virus - VZV).

Selon le CSS, la vaccination avec une dose unique de Zostavax® doit être envisagée à titre individuel chez les personnes de 65 ans et plus. Les avantages d'un programme de vaccination généralisé à la population doivent faire l'objet d'une enquête plus approfondie.

Nous reprenons dans cet article de larges extraits de cet avis.

La grande majorité de la population adulte (95%) a déjà été infectée par le VZV. Ce dernier est responsable de deux syndromes cliniques différents.

- La primo-infection par le VZV entraîne une **varicelle**, une éruption cutanée très contagieuse qui se produit généralement chez les enfants. Plusieurs formules de vaccins contre la primo-infection par le VZV sont disponibles sur le marché belge (monovalents et composés). La prévention des primo-infections par le VZV chez l'enfant fait l'objet de l'avis n° 9212 du Conseil supérieur de la santé. Les avantages d'un programme de vaccination généralisée à la population doivent encore faire l'objet d'études complémentaires.
- Le VZV peut se réactiver après plusieurs décennies et provoquer le **zona**. Cette éruption cutanée douloureuse localisée ou généralisée affecte principalement les personnes âgées. Environ un tiers de la population présentera un épisode de zona.
- La **névralgie post-herpétique** (NPH) est une complication du zona, dont l'incidence augmente avec l'âge, qui peut causer des douleurs chroniques pendant des mois à même des années.

Bien que les facteurs qui facilitent la réactivation du virus ne soient pas exactement connus, l'immunité à médiation cellulaire joue un rôle protecteur important. On suppose que l'immunité à médiation cellulaire contre le VZV est maintenue par une réactivation endogène subclinique périodique du VZV et par sa relance lors de contacts avec une personne atteinte d'une primo-infection exogène par le virus.

### Caractéristiques cliniques du zona et de la névralgie post-herpétique

La gravité des épisodes de zona est variable : les infections sont moins graves chez les enfants et les jeunes adultes.

#### Prodrome

Le zona débute généralement avec un **prodrome** précédant l'éruption cutanée de plusieurs jours à semaines. Les symptômes comprennent des maux de tête, de la photophobie, un malaise et moins fréquemment de la fièvre. Des sensations anormales et une douleur d'une intensité variable au niveau de la peau sont également fréquentes. La douleur est décrite comme lancinante, pointue, sourde et/ou comme une brûlure. La douleur survient rarement lors des prodromes chez les personnes de moins de 30 ans, alors qu'elle est signalée par la majorité des patients de plus de 60 ans atteints de zona. L'hypersensibilité au contact, les douleurs provoquées par des stimuli mineurs et des démangeaisons sévères sont souvent décrites. Rarement, ces symptômes sont présents sans éruption cutanée apparente (*zoster sine herpette*).

#### Eruption

L' **éruption cutanée** du zona est typiquement unilatérale, ne dépasse pas la ligne médiane et est limitée à 1 ou 2 dermatomes (généralement en région thoracique, cervicale ou ophthalmique). L'éruption cutanée évolue d'un érythème maculo-papulaire vers des grappes de vésicules transparentes confluentes qui deviennent ensuite des

pustules, puis des ulcères se couvrant de croûtes. L'éruption cutanée du zona s'étend généralement en 7 à 10 jours avec une récupération complète après 2 à 4 semaines. La surinfection de l'éruption cutanée par des bactéries cutanées est possible.

### Néuralgie postherpétique

Une complication fréquente du zona est la **néuralgie postherpétique (NPH)**, qui est causée par des dommages neuronaux induits par le virus. La NPH est définie en fonction de la durée de la douleur, qui dure au moins 30 jours après le début de l'éruption cutanée provoquée par le virus. La NPH peut causer une douleur d'intensité variable pendant plusieurs semaines à plusieurs années. La moitié des patients décrivent des douleurs quasi quotidiennes et invalidantes qui durent quelques minutes ou sont constantes. La NPH peut avoir un impact significatif sur le bien-être physique et psychosocial.

Les facteurs de risque pour le développement d'une NPH sont l'âge, l'intensité de la douleur avant et pendant l'épisode de zona, l'ampleur de l'éruption cutanée, l'atteinte ou non des nerfs trijumeaux et ophtalmiques et la virémie.

### Zona ophtalmique

Dans 10 à 15 pour cent des cas, le zona peut également se manifester par une **atteinte ophtalmique** (kératite avec ulcération cornéenne, conjonctivite, uvéite, (épi)sclérite, rétinite, choroïdite, névrite optique, ptose, rétractation de la paupière, glaucome). Des lésions sur la pointe et le côté du nez indiquent que la branche nasociliaire, qui innerve également l'œil, est affectée. Si le nez est touché, une attention particulière doit être accordée aux yeux.

### Autres complications

Les manifestations moins fréquentes du zona sont le syndrome de Ramsay Hunt (paralysie du nerf facial périphérique), l'atteinte de l'oreille externe ou du tympan, avec ou sans acouphènes, vertiges ou surdité), la paralysie de Bell (parésie faciale "idiopathique"), une parésie des nerfs non-crâniens, un déficit neurologique focal (angéite granulomateuse), une myélite, une méningite aseptique, une méningo-encéphalite et un syndrome de Guillain-Barré.

Les personnes immunodéficientes peuvent avoir un épisode de zona plus sévère, qui peut aussi durer plus longtemps.

D'autres complications possibles sont la nécrose cutanée et des cicatrices.

Un zona disséminé ne survient que chez les personnes immunodéprimées. Dans 10 à 50 pour cent des cas de zona disséminé, la virémie induit une dissémination viscérale avec pneumonie, hépatite, encéphalite et une coagulation intravasculaire disséminée (CID). La dissémination viscérale s'accompagne d'un taux de mortalité de 5 à 15%. Chez les patients atteints par le VIH, la dissémination viscérale se produit moins fréquemment, mais le zona peut se manifester par une éruption cutanée plus atypique.

## Incidence du zona et des névralgies post-herpétiques

### Zona

En Belgique, l'incidence de l'herpès zoster va de 38 à 46 pour 10.000 années-personnes, et elle est plus élevée entre l'âge de 70 et de 79 ans.

### Zona récurrent

Le zona semble exercer une action protectrice contre les épisodes de zona ultérieurs. L'incidence d'épisodes répétés de zona est inférieure à celle relative au premier épisode. Dans l'étude intitulée « *Shingles Prevention Study* », l'incidence d'épisodes répétés de zona dans le groupe placebo était très basse lors du suivi (3/1.000).

### Hospitalisations liées au zona

Les hospitalisations en raison d'un épisode de zona sont difficiles à quantifier alors que la tendance observée consiste à éviter les séjours à l'hôpital et à privilégier les soins ambulatoires. Le nombre d'hospitalisations pour zona en tant que motif d'admission s'élève à 14,2/100.000 années-personnes en moyenne et augmente avec l'âge. Pour le calcul du nombre d'admissions liées à la NPH, il est nécessaire de consulter un grand nombre de services spécialisés différents (neurologie, anesthésiologie, médecine interne).

Un traitement par immunosuppresseurs et le zona ophtalmique ou atteignant le système nerveux central

représentent également des facteurs de risque d'hospitalisation.

## Mortalité liée au zona

La mortalité liée au zona est difficile à distinguer de celle attribuable aux facteurs de prédispositions sous-jacents, comme les affections affectant le système immunitaire. La mortalité attribuée au zona est estimée à 0,068/100.000 années-personnes, bien que ce chiffre soit difficile à déterminer avec précision en raison de la nature peu spécifique de la mortalité liée au zona et du manque de cohérence des informations disponibles.

## Névrалgie postherpétique (NPH)

Compte tenu de l'absence de définition uniforme de ce qu'est la NPH, il est difficile d'en déterminer l'incidence. Le risque de NPH varie en fonction de l'intervalle de temps retenu. Une douleur qui perdure 30, 60, 90, 120 ou 180 jours après l'apparition du zona est signalée respectivement dans 18 à 30 %, 13 à 18 %, 10 à 12,4 %, 8,4 % ou 5 % des cas.

## Facteurs de risque pour le zona et la NPH

### Age

L'âge est un facteur de risque important sur le plan de l'incidence de zona et de la NPH. Selon un rapport de l'OMS publié en 2014, l'incidence de zona chez les personnes de plus de 60 ans était deux fois plus élevée que celle observée chez les moins de 40 ans (respectivement, 6-10 et 2-4 pour 1.000 années-personnes).

En Belgique, le nombre de consultations chez un médecin généraliste chez les personnes de plus de 60 ans était trois fois plus élevé que chez les moins de 40 ans (respectivement 12 et 4 consultations pour 1.000 années-personnes). Parmi les facteurs potentiels qui contribuent à l'augmentation de ce risque figurent une baisse de l'immunité à médiation cellulaire au fil des années, un nombre de comorbidités élevé, une polymédication et un taux d'invalidité élevé.

Parmi les modifications du système immunitaire liées à l'âge figurent une baisse de l'activité bactéricide et de la capacité phagocytaire, une baisse du nombre des lymphocytes-T naïfs, un faible rapport CD4/CD8, une augmentation du nombre de cellules à mémoire et effectrices, un nombre plus élevé d'anticorps autoréactifs et la libération de cytokines pro-inflammatoires.

### Sexe

Plusieurs études suggèrent que les femmes seraient plus exposées au risque de contracter un zona (+ 11 à 38 %) et une NPH que les hommes. Toutes les études ne confirment pas cette surexposition.

### Race

La population noire semble contracter moins fréquemment l'herpès zoster (54 – 75 %) que la population blanche

### Immunité

Une baisse de l'immunité à médiation cellulaire augmente le risque de contracter le zona. C'est pour cette raison que les personnes âgées, les personnes atteintes d'hémopathies malignes (par exemple lymphome de Hodgkin, tumeurs solides, greffe de moelle osseuse, greffe d'organes et HIV) présentent un risque plus élevé de présenter un épisode de zona. Une augmentation de l'incidence a également été observée en cas de maladie inflammatoire (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, granulomatose de Wegener, maladie de Crohn, colite ulcéreuse ou encore sclérose en plaques).

### Exposition au virus varicelle-zona

Le zona n'est pas à l'origine d'épidémies de varicelle. L'exposition à la varicelle peut diminuer le risque de contracter le zona en stimulant l'immunité spécifique au virus de manière exogène. Il est difficile de déterminer dans quelle mesure l'effet de l'exposition à la varicelle influence l'épidémiologie du zona, ainsi que sa durée, chez les personnes âgées.

### Autres facteurs de risque

Il est possible que la chirurgie, un traumatisme et des facteurs génétiques prédisposent au zona.

Le rôle du stress en tant que facteur de risque dans le zona n'est pas clair. Les oligo-éléments pourraient jouer un rôle protecteur contre le zona. Un lien a également été établi entre le zona et un cancer dans les 5 années précédentes, une dépression (jusqu'à un an avant ou après l'épisode de zona), des fractures (dans les deux

années précédentes), de l'asthme, des pathologies auto-immunes et la prise d'immunosuppresseurs un an avant ou après l'épisode de zona.

## Le traitement du zona

Le **traitement topique** du zona consiste à maintenir les lésions cutanées propres et sèches ; il faut éviter les antibiotiques topiques et traitements antiviraux.

Les **analogues de nucléosides** acyclovir, famciclovir et valacyclovir peuvent être utilisés pour traiter le zona. Si le traitement est entamé dans les 72 heures suivant le début de l'éruption cutanée, ces antiviraux réduisent la durée de la dissémination virale et de la formation de lésions, la durée du rétablissement ainsi que la gravité et la durée de la douleur aiguë associée au zona.

L'efficacité d'un traitement antiviral contre la NPH a fait l'objet d'une étude *Cochrane* publiée en 2014. Quatre mois après le début de l'éruption cutanée herpétique aiguë, aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence de la NPH entre les groupes traités par acyclovir et les groupes de contrôle. Cette étude a permis de conclure que des éléments de preuve solides indiquent que la prise d'acyclovir par voie orale ne permet pas de réduire l'incidence de la NPH de manière significative. Par ailleurs, les preuves sont encore insuffisantes pour déterminer l'effet d'autres traitements antiviraux.

Pour le traitement de la **douleur** aiguë induite par le zona et la douleur liée à la NPH, on peut utiliser du paracétamol, des médicaments non stéroïdiens anti-inflammatoires, des antidépresseurs tricycliques, des opiacés, des anticonvulsifs ou encore des analgésiques topiques. En cas de soulagement insuffisant, il peut être nécessaire d'orienter le patient vers un centre de la douleur spécialisé.

## Prévention de la transmission

Il est préférable que les personnes atteintes de zona évitent tout contact avec des individus à risque (femmes enceintes, prématurés et personnes immunodéficientes). Les membres du personnel du secteur des soins de santé atteints de zona ne peuvent ni travailler au sein des services de maternité, de néonatalogie ou de pédiatrie, ni s'occuper de patients gravement immunodéficients.

Au sein des autres services, ils peuvent s'occuper des patients si les lésions sont couvertes, mais il convient d'éviter tout contact avec des femmes enceintes.

L'effet de la vaccination contre la varicelle pendant l'enfance sur l'incidence ou la répartition par âge du zona demeure controversé.

## Vaccins

Actuellement, un vaccin à virus vivant atténué contre le zona est enregistré en Belgique : Zostavax® (MSD).

GSK a également développé un vaccin inactivé contre le zona (vaccin sous-unitaire contre l'herpès zoster avec adjuvant) : Shingrix®. Ce vaccin a été enregistré aux Etats-Unis (FDA) en septembre 2017. L'enregistrement est en cours auprès de l'EMA.

### Composition et conservation

Zostavax® (MSD) est une préparation lyophilisée de la souche Oka/Merck du VZV vivant atténué qui est également utilisé dans les vaccins contre la varicelle (Varivax®, Proquad®).

Une fois reconstitué avec les solvants fournis, chaque dose de 0,65 ml du vaccin contient au minimum 19.400 UFP (4,29 log<sub>10</sub>) de la souche Oka/Merck VZV produites à l'aide des cellules diploïdes humaines (MRC-5). À titre de comparaison, Varivax® contient au moins 1.350 PFU (3,13 log<sub>10</sub>) et Proquad® au moins 9.840 PFU (3,993 log<sub>10</sub>). C'est pour cette raison que l'efficacité minimale du vaccin contre le zona est 14 fois supérieure à celle du vaccin contre la varicelle. Chaque vaccin contient également du matériel antigénique du VZV Oka/Merck non viable.

Le vaccin ne contient pas de thiomersal ni d'autres conservateurs.

Le vaccin lyophilisé doit être conservé à une température égale ou inférieure à -15°C dans un congélateur équipé d'un système de monitoring. En cas d'indisponibilité momentanée du congélateur, le vaccin doit être placé sur de la glace sèche dans un récipient adéquat pouvant être fermé hermétiquement.

Le solvant (eau) doit être conservé à part, à température ambiante ou au réfrigérateur.

Le vaccin doit être reconstitué conformément aux instructions du fabricant et exclusivement avec le solvant fourni.

Le vaccin reconstitué doit être mis à l'abri de la lumière et administré dès que possible (c'est-à-dire dans les 30

minutes après sa reconstitution). Dans des conditions d'entreposage optimales, selon les instructions du fabricant, le vaccin est stable pendant 18 mois.

### Mode d'administration et posologie

Zostavax® doit être injecté en une seule dose de 0,65 ml par voie sous-cutanée (SC) au niveau du muscle deltoïde. L'administration du vaccin par voie intravasculaire est contre-indiquée ; l'administration par voie intramusculaire (IM) peut être envisagée dans certains cas. Pour ne pas inactiver le VZV vivant atténué Oka/Merck, les aiguilles utilisées pour la vaccination doivent être dépourvues de conservateurs, d'antiseptiques et de détergents.

Chez les patients souffrant de thrombocytopenie sévère ou de troubles de la coagulation du sang, il vaut mieux privilégier l'administration sous-cutanée.

Lors d'un essai ouvert randomisé récent auquel ont participé 354 personnes de 50 ans et plus, l'administration intramusculaire a été comparée à l'administration sous-cutanée sur la base des titres en anticorps mesurés quatre semaines après la vaccination, par ELISA (essai de non-infériorité). Chez les personnes de 50 ans et plus, après administration intramusculaire, Zostavax® déclenchait des réponses immunitaires comparables à celles obtenues par injection sous-cutanée et était bien supporté. Moins de réactions ont été observées au site d'injection en comparaison avec l'administration du vaccin par voie sous-cutanée. Les effets secondaires systémiques étaient comparables dans les deux groupes. Les réactions au site d'injection étaient moins fréquentes en cas d'injection intramusculaire comparé à l'administration sous-cutanée du vaccin : respectivement, formation d'un érythème (15,9 % vs 52,5 %), douleur (25,6 % vs 39,5 % et gonflement (13,6 % vs 37,3 %).

### Co-administration

L'**immunogénicité** de Zostavax® et du vaccin trivalent inactivé de la grippe ne change pas lorsqu'ils sont administrés simultanément. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration simultanée d'autres vaccins recommandés auprès de la population âgée. Une étude relative à l'immunogénicité en cas d'administration simultanée avec le vaccin pneumococcique polysaccharidique à 23 valences a été effectuée, mais ses résultats ne sont pas encore disponibles.

L'**administration simultanée** de vaccins à virus vivant atténué ou inactivé ne provoque pas une réponse immunitaire amoindrie ou davantage d'effets secondaires. C'est pour cette raison que Zostavax® peut être administré en même temps que d'autres vaccins (par exemple dT, dTpa, vaccin pneumococcique polysaccharidique à 23 valences).

Chaque vaccin doit être injecté à un endroit différent et au moyen d'aiguilles différentes. L'injection simultanée de Zostavax® et d'un vaccin inactivé est possible. En cas de vaccination au moyen de Zostavax®, mieux vaut observer une période de prudence pendant 4 semaines avant ou après l'administration d'un autre vaccin à virus vivant atténué.

### Efficacité clinique

L'étude « *Shingles Prevention Study* » (SPS) de phase 3 randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de Zostavax® chez 38.546 adultes de 60 ans et plus (médiane : 69,4 ans ; portée : 59-99 ans) qui avaient déjà eu la varicelle ou qui vivaient au moins depuis 30 ans aux États-Unis. Les critères d'exclusion étaient

- des antécédents de zona ;
- une sensibilité allergique par rapport à un composant de vaccin ;
- des affections associées à une baisse de l'immunité ;
- des affections qui compliquent les évaluations dans le cadre de l'étude (par exemple, espérance de vie inférieure à 5 ans, déficience cognitive, affections dermatologiques, douleur chronique, perte auditive et baisse de la mobilité).

La durée de suivi moyenne de la population de l'étude après vaccination était de 3,1 ans. Le zona était confirmé par PCR (93%), culture (1%) ou par 5 spécialistes du zona (6%).

Le suivi portait sur l'incidence du zona et de la NPH (définie en tant que douleur cotée 3/10 sur une échelle

numérique de la douleur pendant 90 jours après le début de l'éruption cutanée) et sur la charge de morbidité. 315 cas d'herpès zoster se trouvaient dans le groupe vacciné et 642 dans le groupe placebo.

- Le Zostavax® a permis de réduire le risque de zona de 51,3%, celui de NPH de 66,5% et la charge de morbidité de 61,1%.
- L'efficacité de Zostavax® contre la NPH passe de 58,9 à 72,9% quand la période douloureuse utilisée pour définir la NPH augmente de 30 à 180 jours.
- Pour les participants qui ont contracté le zona, le vaccin permettait de réduire l'incidence de la NPH de 39%.
- L'efficacité de Zostavax® pour prévenir le zona diminue avec l'âge de la personne (60- 69 ans : 64 % [IC 95% : 56-71% ; 70-79 ans : 41% [IC 95% : 28-52] ; 80 ans : 18% [IC 95 % : -29-48%]).
- En ce qui concerne l'effet de Zostavax® sur la charge de morbidité et l'incidence de la NPH, aucune différence notable sur le plan de l'âge n'est à noter. La VE (*vaccine efficacy*) pour la NPH s'élevait à 65,7% pour le groupe des 60-69 ans et 66,8% pour le groupe des 70-79 ans. Aucune donnée n'est disponible pour les personnes de 80 ans et plus. L'efficacité vaccinale pour la charge de morbidité s'élevait à 65,5% pour les 60-69 ans et 55,4 pour le groupe des 70-79 ans. Aucune donnée n'est disponible pour les personnes de 80 ans et plus.

#### Efficacité à long terme

- L'étude intitulée *Short-Term Persistence Substudy* (STPS) a été initiée après l'étude *Shingles Prevention Study*, dans le but de contrôler chaque année dans quelle mesure le vaccin demeurait efficace jusqu'à 7 ans après son administration. Dans le cadre de cette étude, 7.320 personnes ayant reçu un vaccin et 6.950 personnes qui se sont vu administrer un placebo lors de l'étude SPS initiale ont été rappelées. L'étude a révélé que l'efficacité du vaccin diminuait progressivement chaque année à partir de la première année suivant la vaccination et ce, pour les trois critères retenus. Une baisse statistiquement significative de l'efficacité du vaccin a été observée après 5 ans sur le plan de l'incidence et de la charge de morbidité de l'herpès zoster. Comparé à l'étude SPS, l'efficacité du vaccin au niveau de la charge de morbidité induite par l'herpès zoster lors de l'étude STPS est passée de 61,1% à 50,1%, l'incidence de la NPH passant de 66,5% à 60,1% et l'incidence de l'herpès zoster passant de 51,3% à 39,6%.
- Lors de l'étude *Long-Term Persistence Substudy* (LTPS), l'évaluation a été prolongée jusqu'à 11 ans après la vaccination pour 6.867 bénéficiaires du vaccin de l'étude SPS. L'ensemble des 3 critères ont été à nouveau suivis de 7 à 11 ans après la vaccination. L'efficacité du vaccin sur le plan de la charge de morbidité liée au zona était significativement plus élevée que zéro jusqu'à 10 ans après la vaccination, tandis que l'efficacité du vaccin sur le plan de l'incidence du zona était seulement supérieure à zéro pendant 8 ans. Par la suite, le résultat n'était plus statistiquement significatif. Comparé à l'étude SPS, l'estimation de l'efficacité du vaccin dans l'étude LTPS est passée
  - de 61,1% à 37,3% pour la charge de morbidité liée à l'herpès zoster,
  - de 66,5% à 35,4% pour l'incidence de la névralgie post-herpétique,
  - de 51,3% à 21,1% pour l'incidence du zona.
- Dans une étude de cohorte rétrospective « en situation réelle » (75.761 bénéficiaires du vaccin contre 227.283 personnes non vaccinées appariées) réalisée dans le sud de la Californie entre 2007 et 2009 chez des adultes de plus de 60 ans vivant à domicile, l'incidence de l'herpès zoster passait de 13 cas/1.000 années-personnes chez les personnes non vaccinées à 6,4 cas /1.000 années-personnes chez les personnes vaccinées (Hazard Ratio : 0,45 [95% IC : 0,42-0,48]. Ces résultats ont été confirmés pour tous les groupes d'âge et toutes les personnes atteintes de maladies chroniques. Le nombre de cas

de zona ophtalmique et d'admissions à l'hôpital liées au zona a baissé respectivement de 63% et 65%.

- Dans une autre étude de cohorte rétrospective basée sur la population, menée entre 2007 et 2009 auprès de 766.330 bénéficiaires de l'aide *Medicare* de plus de 65 ans recourant peu aux vaccins, l'incidence du zona est passée de 10/1.000 années-personnes parmi les bénéficiaires non vaccinés à 5,4 cas/1.000 années-personnes dans le groupe vacciné (baisse de 52%).

#### Immunogénicité du Zostavax®

L'immunogénicité de Zostavax® a fait l'objet d'une sous-étude portant sur 1.395 participants de la *Shingles Prevention Study*. Zostavax® permettait de développer une immunité spécifique au VZV et d'augmenter la mémoire des lymphocytes-T mesurée 6 semaines plus tard. La réponse immunitaire est inversement proportionnelle au risque de développer le zona. Le lien de dose à effet entre le vaccin et les anticorps anti-VZV n'est pas très clair. La réponse de la médiation cellulaire atteint un pic une à trois semaines après la vaccination, et elle est plus élevée au sein du groupe des personnes âgées de 60 à 69 ans que chez les individus de 70 ans et plus. Cette réponse plus forte de la médiation cellulaire se maintient pendant 3 à 6 ans.

#### Contre-indications, précautions et co-administration

##### **Allergie à certains composants du vaccin**

Zostavax® ne peut être administré en cas d'antécédent de réaction anaphylactique à l'un des composants du vaccin, y compris la néomycine et la gélatine. Une allergie à la néomycine se traduit généralement par une dermatite de contact, qui en soi ne constitue pas une contre-indication pour la vaccination avec Zostavax®.

##### **Personnes immunodéficientes**

Zostavax® ne peut être administré à des personnes souffrant d'une immunodéfiance primaire ou acquise, à savoir :

- les personnes atteintes d'une leucémie active, d'un lymphome ou d'autres pathologies malignes qui affectent la moelle épinière ou le système lymphatique. Zostavax® peut être administré aux personnes en rémission, pour autant qu'elles n'aient pas subi de chimiothérapie ou de radiothérapie depuis au moins 3 mois ;
- les personnes qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- les personnes atteintes du sida ou d'autres manifestations du HIV, dont un nombre de lymphocytes T CD4+ inférieur ou égal à 200/mm<sup>3</sup> ou à 15 % de la lymphocytose totale. Si le nombre de lymphocytes T est supérieur à 200/mm<sup>3</sup>, Zostavax® peut être administré en toute sécurité ;
- les personnes sous immunosuppresseurs : les patients dont le traitement comporte des doses élevées de corticostéroïdes (prednisone à raison de 20 mg ou plus par jour, ou des doses équivalentes) pendant 2 semaines ou plus ; les faibles doses de corticostéroïdes systémiques (prednisone à des doses inférieures à 20 mg/jour), pendant une période courte (inférieure à 14 jours) et la corticothérapie topique ou intra-articulaire (y compris les injections de stéroïdes dans les tendons et bourses) ne sont pas considérées comme des immunosuppresseurs pouvant compromettre la sécurité de la vaccination par Zostavax®. Des recherches sont actuellement en cours sur la sûreté, la tolérance et l'immunogénicité de Zostavax® en cas de corticothérapie systémique chronique (5-20 mg de prednisone) ; pour la même raison, les traitements par méthotrexate ( $\leq 0,4$  mg/kg/semaine), azathioprine ( $\leq 3,0$  mg/kg/jour) ou 6-mercaptopurine ( $\leq 1,5$  mg/kg/jour) ne sont pas considérés comme une contre-indication au vaccin Zostavax®.

#### Autres circonstances spéciales :

- il est recommandé d'administrer le vaccin 2 à 4 semaines avant une immunosuppression thérapeutique ;
- les personnes présentant un trouble de l'immunité humorale (par exemple hypogammaglobulinémie ou

dysgammaglobulinémie) peuvent bénéficier du vaccin ;

- les personnes traitées par modulateurs immunitaires humains par recombinant, : la vaccination doit être effectuée avant le début du traitement ou au moins un mois après l'arrêt d'un tel traitement ;
- pour les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), une étude ouverte a démontré que la vaccination par Zostavax® déclenchait une réaction immunitaire mesurable auprès des patients atteints de forme légère de LED et qui suivaient un traitement immunosuppresseur léger à modéré. Au sein de cette petite cohorte de patients, aucune lésion herpétiforme ni poussée de lupus n'a été constatée. Cette étude pilote a exclu les patients suivants : les personnes dont l'index SLEDAI est supérieur à 4, traitées par mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide, par des agents biologiques ou par une dose quotidienne supérieure à 10 mg de prednisone ;
- Zostavax® serait sans danger pour les adultes immunodéprimés de façon modérée, en cas d'arthrite rhumatoïde ou de psoriasis, par exemple, traités par des doses modérées de méthotrexate, de corticostéroïdes ou d'inhibiteurs de facteurs de nécrose tumorale).

### ***Personnes ayant déjà contracté l'herpès zoster***

Bien qu'aucune donnée ne soit encore disponible quant à la sécurité et à l'efficacité du vaccin pour ce groupe de personnes, des antécédents d'herpès zoster ne constituent pas une contre-indication pour l'administration de Zostavax®.

Dans l'étude SPS, sur les 642 personnes auxquelles un placebo avait été administré et chez lesquelles un premier épisode d'herpès zoster s'est manifesté, seules deux ont connu un second épisode.

Le moment le plus opportun pour la vaccination et l'efficacité du vaccin après un premier épisode d'herpès zoster sont encore controversés. Étant donné que la réponse immunitaire cellulaire à Zostavax® au cours des trois ans qui suivent la vaccination est comparable à celle qui suit un épisode d'herpès zoster, nous pourrions recommander de reporter la vaccination de 3 ans au moins après un premier épisode de la maladie chez les personnes immunocompétentes.

### ***Personnes sous traitement antiviral***

Le traitement par des médicaments antiviraux destinés à combattre les virus de l'herpès (acyclovir, famciclovir et valacyclovir) doit être interrompu au moins 24 heures avant et 14 jours après la vaccination par Zostavax®.

### ***Personnes recevant des dérivés sanguins***

Zostavax® peut être administré à tout moment (avant, pendant et après) la transfusion de sang et de dérivés sanguins. Les anticorps contre le VZV restent présents en titres élevés après que la varicelle a été contractée et sont présents dans les mêmes concentrations dans le sang et les dérivés sanguins.

### ***Maladie aiguë modérée à grave***

Chez les personnes atteintes d'une maladie aiguë grave, mieux vaut reporter la vaccination par Zostavax® à la guérison de la maladie aiguë.

### ***Grossesse***

Les femmes enceintes ne peuvent se voir administrer Zostavax®. Toute grossesse doit être évitée jusqu'à 4 semaines après la vaccination, les effets de Zostavax® sur le fœtus étant inconnus. Le VZV de type sauvage représente un faible risque pour le fœtus. Visiblement, le risque lié au VZV Oka/Merck serait encore plus faible. La plupart des femmes enceintes auront déjà acquis des anticorps contre la varicelle avant la vaccination, ce qui permet de réduire davantage la réplication du virus et le risque qu'il représente pour le fœtus. En cas de grossesse dans les 4 semaines suivant le vaccin par Zostavax®, il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste. En général, l'administration de Zostavax® ne sera pas un motif d'interruption de grossesse.

### ***Femmes allaitantes***

Outre le fait que les femmes allaitantes ne font pas partie de la population cible (60 ans et plus), la vaccination de ce groupe de personnes n'est pas contre-indiquée car le VZV Oka/Merck ne passe pas dans le lait maternel.

### ***Risque de transmission du virus Oka/Merck après vaccination par Zostavax®***

Il n'est pas nécessaire d'adopter des mesures particulières lorsqu'une personne vaccinée par Zostavax® entre en contact avec une personne présentant une prédisposition élevée à faire une infection à VZV, à moins que la

personne vaccinée présente une éruption semblable à celle provoquée par la varicelle. La transmission du virus Oka/Merck n'a pas été documentée dans la « *Shingles Prevention Study* ». Il n'est pas nécessaire d'utiliser des immunoglobulines spécifiques (Varizig™) car le risque de contracter une maladie grave par la transmission du virus Oka/Merck est faible. Le cas échéant, les agents antiviraux à disposition pour le traitement de l'herpès zoster peuvent être utilisés.

## Effets indésirables

### **Effets indésirables graves**

Dans l'étude *Shingles Prevention Study*, aucune différence n'a été observée au niveau des effets indésirables graves entre le groupe qui s'est vu administrer le vaccin et celui qui a reçu un placebo. Dans une sous-étude menée auprès de 6.616 participants, un risque plus élevé (x 1,5 ; vaccin : 1,9% vs placebo 1,3%, 95% CI : 1-2,3) d'effets indésirables graves a été observé au détriment du vaccin. Cependant, aucun lien de cause à effet n'a pu être observé sur le plan du choix du moment ou du tableau clinique. La mortalité et le nombre d'hospitalisations étaient comparables au sein des deux groupes de l'étude. Lors du suivi (11 ans) des sous-études STPS et LTPS, aucun effet secondaire grave pouvant être lié au vaccin n'a été signalé. De plus, la mortalité était comparable au sein des deux groupes (en moyenne 1 décès / 100 années-personnes).

### **Effets secondaires légers locaux et systémiques**

Des effets secondaires ont été enregistrés lors des 42 jours qui ont suivi l'injection lors de la *Shingles Prevention Study*. Davantage d'effets secondaires ont été signalés au site d'injection (rougeurs, douleur, gonflement, échauffement et démangeaisons) pour le groupe vacciné (48,3%) comparé au groupe qui s'est vu administrer un placebo (16,6% P < 0,05). Ce risque était plus élevé chez les 60-69 ans (58,3%) que chez les 70 ans et plus (41,3%). La plupart des effets secondaires locaux sont légers et disparaissent dans les 4 jours.

Dans l'étude intitulée *Adverse Event Monitoring Substudy* du SPS (jours 0 à 42 après la vaccination), les effets secondaires au site d'injection étaient fréquents chez les 50-59 ans (64% dans le groupe vacciné vs 14% dans le groupe placebo [différence de 49,5% [IC 95% 48,4-50,6]], mais les effets indésirables graves au site d'injection se produisent très rarement (0,7% dans le groupe vacciné vs 0,1% dans le groupe placebo [différence de 0,1% [IC 95% -.1-3]]).

Des effets secondaires systémiques moins graves étaient plus fréquemment rencontrés dans le groupe vacciné (6,3%) que dans le groupe placebo (4,9%, P < 0,05). Aucune différence de réaction fébrile n'a été observée entre les deux groupes de l'étude. Les réactions systémiques étaient rares, quoique légèrement plus fréquentes au sein du groupe ayant reçu un vaccin que celui ayant reçu un placebo. Il s'agissait essentiellement de maux de tête (respectivement 9,4% vs 8,2%).

Dans l'étude *Adverse Event Monitoring Substudy* du SPS (jours 0 à 42 après la vaccination), les effets secondaires suivants ont été rapportés avec une incidence égale ou supérieure à 1% par les personnes qui ont reçu du Zostavax® et non le placebo

- infection des voies respiratoires (65 [1,9%] vs. 55 [1,7%]),
- fièvre (59 [1,8%] vs. 53 [1,6%]),
- syndrome grippal (57 [1,7%] vs. 52 [1,6%]),
- diarrhée (51 [1,5%] vs. 41 [1,3%]),
- rhinite (46 [1,4%] vs. 36 [1,1%]),
- affection cutanée (35 [1,1%] vs. 31 [1,0%]),
- affection des voies respiratoires (35 [1,1%] vs. 27 [0,8%]),
- asthénie (32 [1,0%] vs. 14 [0,4%]).

### **Éruption cutanée due à la transmission du VZV Oka/Merck**

Lors de l'étude SPS, 20 personnes au sein du groupe vacciné (0,1%) et 7 personnes dans le groupe placebo

(0,04%) ont développé une éruption cutanée semblable à celle de la varicelle au site d'injection ( $P < 0,05$ ). La PCR du VZV était négative dans les deux groupes.

Une éruption cutanée généralisée similaire à celle de la varicelle a été observée dans les mêmes proportions au sein des deux groupes de l'étude. Des éruptions de type zona étaient moins fréquentes dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo. Aucun cas d'éruption cutanée proche de la varicelle n'a pu être associé au VZV Oka/Merck. Rien n'indique également que le VZV Oka/Merck aurait été transmis à une personne de contact.

### Shingrix®

GSK a développé un vaccin sous unitaire avec adjuvant contre le virus varicelle-zona (VZV) : Shingrix®. Les protéines de virus sont en effet faiblement immunogènes et doivent être administrées avec un adjuvant pour obtenir une meilleure réaction au vaccin.

La protéine de surface E du VZV est la glycoprotéine la plus immunogène sur la surface des virions de VZV et des cellules contaminées par le VZV. De plus, cette protéine est la principale cible des lymphocytes T CD4+ anti-VZV et de la réponse humorale. Une glycoprotéine E recombinante du VZV a d'abord été testée lors d'une étude de phase II sans adjuvant, ou avec différentes doses d'un adjuvant contenant des liposomes, développé par GSK, le AS01.

Deux doses généraient une réaction immunitaire plus forte qu'avec une seule dose, et les formulations avec adjuvant présentaient une immunogénicité humorale et cellulaire plus élevée.

Les personnes de plus de 70 ans présentaient une réaction immunitaire comparable à celle des personnes de 50 ans et plus.

Pour les vaccins contenant un adjuvant, douleur et fatigue (légère généralement) étaient les effets secondaires les plus fréquents. Ces deux effets ont été plus souvent rencontrés qu'avec les formules de vaccin sans adjuvant.

Chez les personnes qui ont reçu deux doses de vaccin, la réponse immunitaire a duré jusque 3 ans.

Après 6 ans, l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire ont affiché une baisse de 20 à 25% dès le 36e mois. Cela étant, elles demeuraient tout de même 4 (pour l'immunité à médiation cellulaire) à 7 fois (pour l'immunité assurée par les anticorps) plus élevées qu'avant la vaccination.

Il est intéressant aussi de noter que des données immunologiques et des données relatives à la sécurité sont disponibles depuis deux études de phases I/II menées auprès de populations dans lesquelles l'incidence et la gravité du zona sont plus élevées.

- Chez les personnes qui ont subi une greffe de cellules hématopoïétiques, une réaction immunitaire humorale et cellulaire a été déclenchée. Celle-ci a duré un an et était comparable à celle de personnes âgées de 50 ans et plus en bonne santé.
- Chez les adultes séropositifs pour le HIV, qui se sont vu administrer un traitement antirétroviral pour la plupart, et chez qui le nombre de lymphocytes T CD4+ était supérieur ou égal à 200 cellules/mm<sup>3</sup>, une réaction humorale et cellulaire comparable à celles d'individus de 50 ans et plus en bonne santé a été observée après 2 doses. Cette réponse s'est maintenue pendant 18 mois au moins, sans effet durable sur la charge virale du HIV.

Deux études de grande envergure ont été publiées (les études ZOE 50 et ZOE 70) en vue de déterminer l'efficacité clinique d'un plan de vaccination à deux doses (avec un intervalle de 2 mois) chez des adultes en bonne santé : une chez des personnes de plus de 50 ans et une autre chez des personnes de plus de 70 ans.

- Dans l'étude ZOE 50, une étude randomisée et contrôlée de phase III à laquelle plus de 15.000 personnes de plus de 50 ans ont participé, avant d'être suivies en moyenne pendant 3,2 ans, l'incidence du zona dans le groupe vacciné s'élevait à 0,3‰ contre 9,1‰ dans le groupe placebo. Ceci a permis d'arriver à une efficacité du vaccin correspondant à 97,2% [95% CI : 93,7-99,0], sans variation significative liée à l'âge (VE de 96,6% [95% BI : 89,6-99,3] pour le groupe de 50-59 ans, 97,4% [95% BI : 90,1-99,7] pour le groupe des 60-69 ans et 97,9% [95% CI : 87,9-100,0] pour le groupe des 70 ans et plus. Des symptômes de grade 3 (symptômes locaux ou systémiques) ont été observés chez 17% des personnes vaccinées, contre 3,2% pour le groupe placebo.

- Dans l'étude ZOE 70, une étude RPC de phase III comptant 13.900 participants (âge moyen 75,6 ans), l'incidence du zona s'élevait à 0,9‰ dans le groupe vacciné, contre 9,2‰ dans le groupe placebo. L'efficacité du vaccin était comparable pour les participants âgés de 70 à 79 ans (90%) et les 80 ans et plus (89,1%).
- Après traitement et fusion des données des études ZOE 50 et ZOE 70, il a pu être établi que l'efficacité du vaccin contre la névralgie post-herpétique était de 88,8%.

## Recommandations vaccinales dans d'autres pays

En juin 2014, l'**OMS** n'a pas formulé de recommandation quant à l'utilisation en routine du vaccin contre le zona, par manque de données suffisantes à propos de la charge de morbidité et en raison de l'atténuation au fil du temps de l'efficacité du vaccin ; en outre, on n'est pas encore en mesure de déterminer le groupe pour lequel un plan de vaccination serait le plus opportun (<http://www.who.int/wer> [<http://www.who.int/wer>]).

En août 2014, aux **États-Unis**, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) a mis à jour ses recommandations de 2008 relatives à l'utilisation du vaccin contre l'herpès zoster en proposant de vacciner en routine les personnes de plus de 60 ans au moyen d'une seule dose de Zostavax®.

En **France**, la Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique recommande la vaccination de routine des adultes non immunodéprimés de 65 à 74 ans, au moyen d'une seule dose. Une autre recommandation consistait également à vacciner les personnes âgées de 75 à 79 ans au cours de la première année suivant le lancement du plan de vaccination.

En 2016, le *Gezondheidsraad* des **Pays-Bas** a publié un rapport faisant état d'un manque d'éléments probants pour justifier l'intérêt pour la collectivité du vaccin contre le zona. Il est ainsi arrivé à la conclusion que le vaccin contre le zona n'avait pas lieu d'être repris dans un programme public tel que le programme de vaccination national.

Au **Royaume-Uni**, le vaccin est actuellement proposé de routine à charge du NHS sous la forme d'une seule injection administrée aux personnes âgées de 70 à 78 ans.

## Recommandations du CSS

- En Belgique, le zona (HZ) est associé à une charge de morbidité considérable. Par ailleurs, l'incidence de la maladie augmente avec l'âge. C'est pour ces raisons que le CSS recommande que le vaccin Zostavax® soit envisagé pour les personnes de plus de 65 ans.
- Une certaine incertitude règne encore quant à la tranche d'âge pour laquelle le vaccin serait le plus opportun, mais la vaccination peut être envisagée à l'échelle individuelle. Les avantages d'un plan de vaccination à l'échelle de la population méritent quelques éclaircissements.
- La vaccination doit s'effectuer au moyen d'une seule dose de Zostavax®. À l'heure actuelle, aucune donnée ne justifie l'administration d'une seconde dose.
- Les personnes ayant des antécédents d'herpès zoster souffrant de pathologies chroniques (le diabète, une insuffisance rénale chronique, la BPCO, une AR...) peuvent être vaccinées, à moins que la pathologie sous-jacente constitue une contre-indication. C'est le cas par exemple chez les patients atteints d'immunodéficience cellulaire.
- Il a été démontré que chez les personnes âgées de 50 à 79 ans, le vaccin à virus vivant atténué assurait une protection partielle contre l'herpès zoster (efficacité du vaccin [Vaccine Efficacy, VE] : 52 %) et la NPH (VE : 67 %) pendant 5 ans. Dans les faits, la protection assurée par le vaccin diminue progressivement sur une période de 10 ans. Aucune donnée n'est encore disponible quant à l'efficacité du vaccin après l'âge de 80 ans.
- Zostavax® ne peut être utilisé pour soigner la phase aiguë de l'herpès zoster, ni à des fins de prévention de la NPH en cas d'herpès zoster aigu, ni pour traiter la NPH. Il n'est pas nécessaire de contrôler si le patient a déjà contracté la varicelle ni d'effectuer des tests sérologiques pour déterminer

Ces recommandations du CSS feront l'objet d'une révision dès que d'autres vaccins seront disponibles sur le marché ou si des données complémentaires relatives à l'efficacité du vaccin venaient à être publiées.

Référence : Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'herpès zoster virus (zona) [<https://www.health.belgium.be/fr/avis-9209-vaccination-contre-lherpes-zoster-virus-zona>]. Bruxelles : CSS ; 2017. Avis n° 9209.

Vax Info 79 - fin de l'article "Zona - Nouvel avis du Conseil supérieur de la santé"

\*\*\*\*\*

### 3 - MENINGOCOQUES

#### Récent avis du Conseil supérieur de la santé

**Le Conseil supérieur de la santé (CSS) a émis en avril 2017 un avis sur la vaccination contre les méningocoques du groupe B (MenB). Le CSS considère qu'actuellement les arguments pour recommander la vaccination généralisée des nourrissons et des adolescents sont insuffisants. Dans le cadre d'une protection individuelle, le vaccin peut être administré à toute personne dès l'âge de 2 mois. Le CSS recommande la vaccination pour les personnes qui présentent un risque d'infections invasives à méningocoques, quel que soit leur âge.**

*Neisseria meningitidis* (le méningocoque) colonise le nasopharynx humain. Ce **portage** est la plupart du temps asymptomatique et concerne entre 10 et 40 % des individus.

La **transmission** se fait via gouttelettes de salive par des contacts étroits ou "kissing contacts".

Il y a 2 pics d'**incidence** de la maladie, chez les enfants de moins d'un an et chez les adolescents.

Alors que l'incidence de la maladie est la plus élevée chez les jeunes enfants, la prévalence du portage y est faible (<5 %), tandis qu'elle est plus élevée chez les adolescents et les jeunes adultes, avec des pics de 20 - 30 % dans ces tranches d'âge.

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).

Les épidémies surviennent dans des lieux de promiscuité (crèches, écoles, collèges, universités, casernes) ou lors de grands rassemblements de foule.

Si une immunité de groupe (*herd immunity*) pouvait être obtenue, vacciner les adolescents pourrait alors constituer une stratégie de protection du reste de la population (comprenant les jeunes enfants) car les adolescents constituent une grande part du réservoir.

#### Les infections invasives à méningocoques

Les infections invasives à méningocoques peuvent être provoquées par différents sérogroupes (principalement A, B, C, W135, X et Y).

En Belgique, le séro groupe B est toujours le plus fréquent, à l'exception d'un pic constaté pour le séro groupe C en 2001.

En 2016, 108 cas de méningites et septicémies, dont 63,9% de séro groupe B, ont été recensés.

Il est difficile de prédire l'évolution épidémiologique du Men B car depuis 2004 l'incidence est en continuelle diminution (-60 % pour la période 2003-2015).

Les enfants de moins de 5 ans et les adolescents (15-19 ans) représentent en 2016 respectivement 27,8% et 13,9% de tous les cas d'infections à MenB. L'incidence par groupe d'âge est la plus élevée chez les nourrissons de moins d'un an et atteint un pic à 5 mois, puis diminue jusqu'à l'âge de 8 -10 ans avec un second pic à

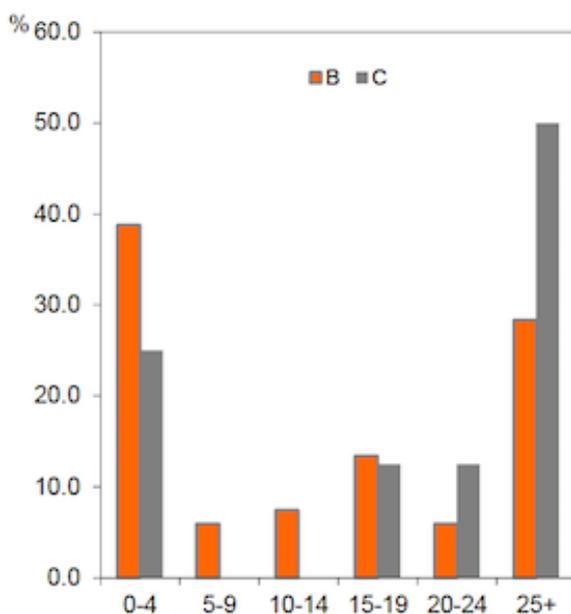
l'adolescence. Chez l'adulte l'incidence est basse.

Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont essentiellement des méningites (50%) et des bactériémies (35-40%). La forme la plus sévère est le *purpura fulminans* (purpura, choc, coagulation intravasculaire disséminée, ischémie et nécrose) qui peut mener au décès en quelques heures.

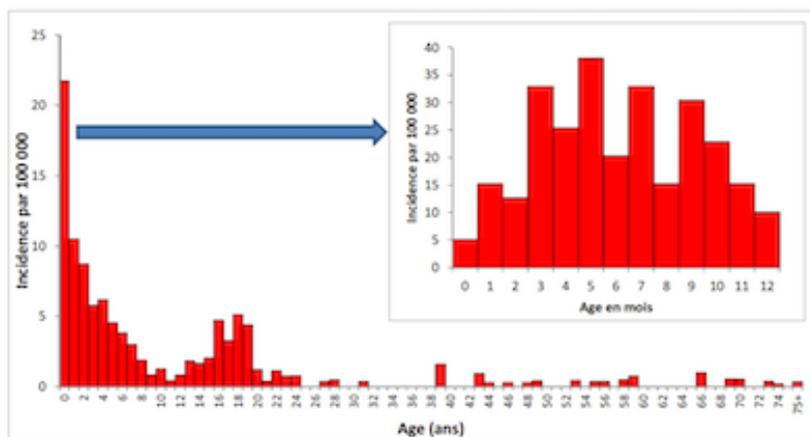
Le taux de séquelle peut atteindre 11 à 19% chez les survivants (surdité, s qu lle neurologique, amputation de certains membres, troubles de la concentration, difficultés scolaires).

Le taux de mortalité des infections à méningocoques est de l'ordre de 10 à 15 %. Le taux de mortalité lié au séro groupe B est plus bas et a été estimé à 7,4 % en Europe et entre 3 et 10 % dans le monde.

### Répartition selon les sérogroupes et l'âge - 2015 (source WIV/ISP)



### Incidence des cas liés au séro groupe B par âge, 2009-2010 (KCE, 2014)



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 épidémique. Les infections invasives à méningocoques sont en outre une source d'inquiétude pour le public du fait qu'elles peuvent s'avérer fatales chez les jeunes enfants et que les concentrations de cas d'infection à méningocoques, par exemple dans les écoles et crèches, génèrent beaucoup d'anxiété.

### Le vaccin contre le MenB

Jusqu'à récemment aucun vaccin contre le MenB n'était disponible.

Le premier vaccin enregistré contre le MenB (Bexsero ), 4CMenB, a été développé par "reverse vaccinology" et contient 4 antigènes protéiques qui sont exprimés de façon variable à la surface du MenB.

Du fait de l'incidence très faible, aucune étude randomisée contrôlée n'a pu être réalisée et donc aucune donnée

d'efficacité n'est disponible.

Le vaccin s'est montré fortement immunogène (déterminé par l'activité bactéricide du sérum) tant chez le nourrisson que chez l'adolescent, mais on observe une perte relativement importante de cette activité bactéricide du sérum, variable selon le type d'antigène.

Chez les nourrissons, dans toutes les études, une réponse excellente a été obtenue après rappel, quel que soit le schéma de primo-vaccination ou l'âge du rappel (après 12 mois).

Pour les enfants naïfs vaccinés à 12 mois, la réponse à 1 dose est moins importante que celle obtenue après le rappel chez les nourrissons ayant reçu la primovaccination (effet anamnétique). Le schéma 1 dose à 12 mois s'accompagne également d'une chute très importante de l'activité bactéricide à 40 mois. Ces données expliquent pourquoi un schéma à deux doses (à intervalle de minimum 2 mois) doit être appliqué en cas de primovaccination à partir de 12 mois.

Pour les enfants naïfs vaccinés à 12 mois avec un schéma à 2 doses, on observe une perte de l'activité bactéricide 12 mois après la 2<sup>e</sup> dose pour 3 antigènes (pas NadA) et si le vaccin est administré avec RRO-V une perte plus importante vis-à-vis fHbp. Cela pose la question d'une co-administration avec le RRO-V en cas de primovaccination à partir de l'âge de 12 mois.

Le nombre de cas qui pourraient être évités grâce au 4CMenB en Belgique demeure inconnu. La technologie disponible à l'heure actuelle en Belgique ne permet pas de déterminer quelle est la proportion des souches exprimant au moins un des quatre antigènes de 4CMenB ni quelle est la quantité d'antigènes exprimée.

Le Royaume Uni est le premier pays à avoir introduit le Bexsero® dans le schéma vaccinal du nourrisson (schéma 2 + 1).

Les premières données sur l'efficacité sont prometteuses, avec une efficacité vaccinale de 82,9% contre tout type de MenB avec un schéma à 2 doses. L'efficacité n'est que de 22% après la 1<sup>ère</sup> dose. L'étude rapporte une diminution de 50% du nombre de cas parmi la cohorte éligible par rapport à la période prévacinale.

Un second vaccin (Trumenba® - Pfizer) est enregistré auprès de l'EMA pour la prévention des infections invasives à MenB chez les individus de 10 à 40 ans. A ce jour, seules des études d'immunogénicité chez l'adolescent sont disponibles.

## Recommandations

1 - Le Conseil considère qu'il n'y a pas suffisamment d'arguments, tant épidémiologiques qu'en terme d'impact du vaccin, que pour recommander le vaccin en routine chez le nourrisson.

Vu les données encourageantes en terme d'efficacité obtenues au Royaume Uni avec le schéma 2+1 (aux âges de 8 et 16 semaines, puis 1 an) et vu les changements épidémiologiques imprévisibles, le Conseil s'engage à revoir régulièrement sa position sur base des données épidémiologiques belges et des données d'efficacité vaccinale disponibles.

2 - Pour ces mêmes raisons et vu l'absence de données sur le portage (protection indirecte), le Conseil ne recommande pas non plus la vaccination systématique des adolescents.

Le Conseil s'engage également à évaluer régulièrement sa position en fonction des données épidémiologiques, des données d'efficacité et de portage disponibles et de revoir sa position puisque le vaccin Trumenba® est enregistré.

3 - En terme de protection individuelle, le Conseil considère que le vaccin peut être administré à tout individu à partir de l'âge de 2 mois pour protéger contre les infections invasives à MenB.

Dans ce but le Conseil recommande de vacciner préférentiellement les enfants et adolescents appartenant aux deux groupes d'âge où l'incidence est la plus élevée (0 à 5 ans et 15-19 ans).

- En ce qui concerne la **vaccination du nourrisson**, il est important
  - de prévenir les parents des effets secondaires (fièvre, irritabilité, douleurs locales et érythème),
  - de considérer l'administration systématique de paracétamol en cas de primovaccination avant l'âge de 1 an avec les vaccins de routine,

- de préférer le schéma 2-4-6 mois
- de s'assurer que l'administration du vaccin 4CMenB n'entraînera pas de baisse de la couverture des vaccins de routine.

*Lorsque le vaccin est administré en même temps que les vaccins de routine à 8 et 16 semaines (avec hexavalent, pneumocoque conjugué et rotavirus), l'administration de paracétamol en prophylaxie est conseillée (1<sup>è</sup> dose de paracétamol de 15 mg/kg lors de l'administration du vaccin puis 2 doses ultérieures après 4 à 6 h d'intervalle).*

*Le vaccin peut aussi être administré seul à l'âge de 6 mois, avec rappel entre 12 et 15 mois. Si deux vaccins doivent être administrés dans un même site (face antérolatérale de la cuisse) une distance de 2,5 cm doit être respectée.*

*Si les parents désirent une administration séparée afin d'éviter 3 injections simultanées, il est préférable de décaler d'une semaine la première dose du Bexsero® par rapport aux vaccins de routine afin d'administrer le plus tôt possible la première dose : dans ce cas le Bexsero® pourrait être administré à 9 semaines, les doses ultérieures entre 13 et 15 semaines et à 6 mois avec rappel également entre 12 et 15 mois.*

- En ce qui concerne la vaccination de l'**adolescent**, il est recommandé d'administrer le vaccin séparément vu l'absence de données de co-administration.

4 - Le Conseil recommande, quel que soit leur âge (mais pas de données pour les personnes de plus de 50 ans), la vaccination des individus à risque d'infection invasive à meningocoque par le vaccin 4CMenB en vue d'augmenter leur protection contre les infections invasives à MenB.

Les personnes concernées sont celles

- présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle (y compris la drépanocytose),
- un déficit du complément congénital ou acquis (dont un traitement par Eculizumab)
- les patients avec déficit de l'immunité humorale. Chez ces patients il est préférable d'administrer le vaccin séparément.

## Schéma vaccinal de protection individuelle contre les infections à MenB

Le vaccin Bexsero® doit être administré en intramusculaire (IM) à la dose de 0,5 ml.

**Schéma vaccinal**

Tranche d'âge (1 <sup>o</sup> dose)	Primovaccination	Intervalle entre doses	Rappel
2 à 5 mois	3 doses	1 mois min	12 à 15 mois
6 à 11 mois	2 doses	2 mois min	durant la 2 <sup>è</sup> année de vie, une dose au moins 2 mois après la dernière dose de la primovaccination
12 à 23 mois	2 doses	2 mois min	une dose au moins 12 à 23 mois après primovaccination
2 à 5 ans	2 doses	2 mois min	
Adolescents (11 à 19 ans)	2 doses	1 mois min	

## Co-administration

Chez le nourrisson, le vaccin Bexsero® peut être administré avec les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (pertussis acellulaire), l'*Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, la polio inactivé, le pneumocoque, la rougeole, rubéole, oreillons et la varicelle.

L'immunogénicité ou la réactogénicité au vaccin 4CMenB ne seraient pas influencées par l'administration

simultanée des vaccins contre le rotavirus (Rotarix® ou Rotateq®). Au Royaume Uni, le 4CMenB est administré en même temps que la première dose du vaccin contre le rotavirus à l'âge de 2 mois.

En cas de co-administration avec les vaccins cités, on observe une fréquence plus élevée d'effets secondaires (comme fièvre, irritabilité, sensibilité locale) qui peuvent être prévenus par l'administration prophylactique de paracétamol sans effet sur la réponse aux antigènes du vaccin 4CMenB ni aux antigènes des vaccins de routine (hexavalent et pneumocoque).

Chez les individus à risque accru d'infection à méningocoque, il est préférable d'administrer le vaccin séparément.

Chez l'adolescent il n'existe aucune donnée sur la co-administration du vaccin Bexsero® avec d'autres vaccins.

## Contre-indications et précautions

Le vaccin est contre-indiqué chez toute personne présentant une allergie à un des composants. Il n'y a pas de données chez la femme enceinte ou allaitante, chez les nourrissons de moins de 2 mois et chez les adultes de plus de 50 ans, ni chez les patients atteints de pathologie chronique. Le vaccin s'est montré immunogène chez des individus présentant un déficit du complément ou une asplénie (études en cours). Le vaccin est contre indiqué en cas d'épisode infectieux aigu.

## Effets indésirables

Chez les nourrissons (<2 ans), les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème, sensibilité au site d'injection, irritabilité et fièvre.

Les réactions locales et systémiques (température) sont également majorées si le vaccin 4CMenB est administré avec les vaccins de routine.

L'administration prophylactique d'une dose de paracétamol lors de la vaccination et de 2 doses ultérieures à 4-6 h d'intervalle permet de diminuer significativement l'incidence de la fièvre et des réactions locales dans les 7 jours qui suivent la vaccination.

Des effets secondaires peu fréquents (1/100 à 1/1.000) sont les convulsions, l'éczéma, l'urticaire, la fièvre (>40 °C) et rarement (1/1.000 à 1/10.000), la maladie de Kawasaki.

Chez les adolescents, les principaux effets secondaires sont les céphalées (42% vs 27% placebo), les myalgies, les malaises (51% vs 30%), la douleur à l'endroit d'injection, mais il n'y a pas plus de réaction fébrile que pour le placebo.

### Référence

*Vaccination de l'enfant, de l'adolescent et des personnes à risque contre le méningocoque du groupe B* [[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/css\\_avis\\_9125\\_meningocoque.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_avis_9125_meningocoque.pdf)].

Avis du Conseil supérieur de la santé n° 9125. Mars 2017.