

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8687

Vaccination chez l'enfant Vaccins antipneumococciques 7-, 10- et 13-valent

06 Octobre 2010

1. INTRODUCTION ET QUESTION

En Belgique, la vaccination antipneumococcique¹ recommandée par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) est actuellement réalisée au moyen du vaccin conjugué à 7 valences (CSH 8193, 2006). Deux nouveaux vaccins sont/seront prochainement disponibles sur le marché belge, à savoir un vaccin antipneumococcique conjugué à 10 valences et un autre à 13 valences. C'est pourquoi le Conseil a comparé ceux-ci le vaccin conjugué à 7 valences. Afin de répondre à la question, le groupe de travail *permanent Vaccination* au sein duquel des expertises en infectiologie, vaccinologie, pédiatrie, microbiologie et épidémiologie sont représentées, s'est réuni. L'avis est basé sur une étude de la littérature scientifique et grise et sur l'opinion des experts.

2. AVIS

a. Vaccination pour la prévention des infections invasives

Au vu de l'épidémiologie belge actuelle et de l'incidence élevée du pneumocoques serotype 19A, en particulier dans les infections les plus sévères (8 méningites rapportées au laboratoire de référence en 2009), la couverture théorique offerte par le vaccin 13-valent (65% pour les 6 sérotypes additionnels chez les moins de 5 ans en 2008) est supérieure à celle conférée par le vaccin 10-valent (38% pour les 3 sérotypes additionnels chez les moins de 5 ans en 2008) (en ne tenant pas compte d'une hypothétique protection croisée des anticorps anti-19F contre le sérotype 19A).

b. Vaccination pour la prévention des infections non invasives

Bien que nous ne disposions pas de données épidémiologiques fiables d'incidence des pneumonies ni des otites moyennes aiguës (OMA) en Belgique, on peut penser que les 2 nouveaux vaccins auront un impact potentiellement plus important que le vaccin actuel PCV7 sur les pneumonies, en particulier pour les sérotypes 1, 7F et 5. En ce qui concerne l'OMA, on peut probablement attendre une protection plus importante du 10-valent par la protection additionnelle sur les *Haemophilus influenzae* non-typables. Cette protection additionnelle du 10-valent par rapport au 13-valent étant estimée à environ 10%, soit de 6.500 à 33.000 épisodes d'OMA épargnés en plus selon la source.

¹ Un avis du CSS concernant la vaccination antipneumococcique des patients à risque sera publié début 2011.

c. Quel choix en Belgique ?

La priorité en termes de santé publique aux yeux du Conseil Supérieur de la Santé est la prévention des infections invasives graves potentiellement létales ou causant des séquelles neurologiques irréversibles. Il convient donc de proposer le vaccin offrant la protection la plus large contre ces infections sévères compte tenu de notre épidémiologie locale. Par ailleurs, les choix doivent être basés sur les données scientifiques solides dont nous disposons. Certaines données encore spéculatives doivent être étayées avant d'être prises en compte dans les décisions. A l'heure actuelle, le vaccin correspondant le mieux à ces exigences est un vaccin 13-valent contenant les serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F. C'est la raison pour laquelle il est, compte tenu des données disponibles à ce jour, proposé de passer à ce 13-valent vaccin dans le cadre des programmes des pouvoirs publics lorsque les conventions actuelles conclues par les communautés arriveront à échéance. Le présent avis pourrait être révisé dans l'intervalle en fonction de nouvelles données scientifiques portées à notre connaissance.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

CSH	Conseil Supérieur d'Hygiène, ancienne dénomination du CSS
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPI	<i>Expanded Program on Immunization</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IC	Interval de confiance
ICD-9	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 9de versie</i>
IgG	Immunoglobuline G
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
IPD	<i>Invasive Pneumococcal Disease</i>
OMA	Otitis moyennes aiguës
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPA	<i>Opsonofagocytic Assay</i>
PCV7	7-Valent vaccin antipneumococcique conjugué
POET	<i>Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial</i>
RCM	Résumés Cliniques Minimums
ST	Sequence Type

3.1 Elaboration

1. Introduction

Les infections à pneumocoques, bactéries gram positif, sont communes en pédiatrie. Chaque année, au moins 735.000 enfants de moins de 5 ans meurent d'infections à pneumocoque dans le monde ; ce qui représente 11% des décès dans cette tranche d'âge (O'Brien et al., 2009).

Les *S. pneumoniae* sont classifiés, sur base de leur capsule polysaccharidique, en 46 sérogroupes comprenant plus de 92 sérotypes différents. Les anticorps protecteurs générés par les vaccins anti-pneumococciques sont sérotypes spécifiques et il existe une certaine immunité croisée entre différents sérotypes du même sérotype comme par exemple pour les sérotypes 6A et 6B (Siber et al., 2008).

2. Epidémiologie

a. Infections invasives

Les infections invasives (*Invasive Pneumococcal Disease* ou IPD) sont définies par la mise en évidence d'un *S. pneumoniae*, d'ADN ou d'antigène de *S. pneumoniae* dans un site normalement stérile (Hanquet et al., 2010). Cependant, il est à noter que la mise en évidence d'un antigène pneumococcique dans les urines d'un enfant, n'est pas un bon facteur de prédiction d'IPD étant donné la faible spécificité de cette analyse en pédiatrie à cause du portage nasopharyngé fréquent (Dominguez et al., 2003).

En pratique les infections invasives se limitent aux méningites, septicémies, pneumonies avec bactériémie et/ou empyèmes, bactériémies sans foyers et à d'autres infections plus rares comme les arthrites, les péritonites, etc. Les bactériémies sans foyers ou occultes sont une entité plus spécifiquement pédiatrique dont le pronostic est généralement excellent chez l'enfant immunocompétent et ce même avec une antibiothérapie orale. Cependant en l'absence de traitement, le risque d'évolution vers une infection invasive existe et un suivi est nécessaire (Alpern et al., 2000; Rothrock et al., 1998). En Belgique, les enfants présentant une hémoculture positive à *S. pneumoniae* sont donc le plus souvent hospitalisés, même si leur état clinique est bon.

Avant l'introduction de la vaccination anti-pneumococcique chez l'enfant, l'incidence des infections invasives variait énormément d'un pays à l'autre. Chez les enfants de moins de 5 ans l'incidence rapportée des IPD allait de moins de 10/100.000 (Italie, Allemagne, Autriche, Pays-bas, Danemark, etc.) à près de 60/100.000 (Belgique, Pays Basque et Navarre), voire quasi 100/100.000 aux USA (Hausdorff et al., 2000a; Hausdorff et al., 2000b; Vergison et al., 2006). De nombreux facteurs ont été évoqués pour expliquer cette importante hétérogénéité de fréquence d'IPD chez les jeunes enfants des pays industrialisés. La qualité, la représentativité et l'évaluation de la sensibilité du système de surveillance épidémiologique sont des paramètres essentiels, responsables de variations du nombre de cas détectés. Les pratiques diagnostiques et thérapeutiques (documentation bactériologique, antibiothérapie empirique) influencent également le nombre de diagnostics confirmés d'IPD (Pebody et al., 2006; Vergison & Reinert, 2007). Enfin des facteurs socio-économiques qui augmentent la promiscuité et la précocité de la colonisation par *S. pneumoniae* (nombre d'enfants par famille, fréquentation de crèches, etc.) jouent également un rôle.

En Belgique, le nombre total d'IPD chez les moins de 5 ans en 2002-2003 était estimé à 414 cas après correction pour le sous-rapportage, soit une incidence de 72/100.000. Chez les enfants de

moins de 2 ans, l'incidence des IPD était de 130/100.000 tandis qu'elle était estimée à 35/100.000 pour la tranche d'âge des 2 à 5 ans. (Hanquet et al., soumis)

b. Infections des muqueuses

i. Pneumonies

En Europe, on estime l'incidence des pneumonies à 6/100 enfant-année chez des enfants âgés de moins de 5 ans, ce qui représente plus de 3 millions de nouveaux cas annuellement. Cela reste une des causes de décès pédiatrique les plus fréquentes, même dans nos régions (Pebody et al., 2006; Vergison & Reinert, 2007). Les étiologies des pneumonies peuvent être tant virales que bactériennes voire mixtes (co-infection), même si les plus sévères sont bactériennes. *S. pneumoniae* est aujourd'hui l'agent bactérien le plus souvent rencontré dans nos régions. Dans les études utilisant la ponction transthoracique pour déterminer l'agent étiologique de la pneumonie, *S. pneumoniae* est retrouvé chez 40 à 53% des enfants (Vuori-Holopainen et al., 2001; 2002). Cependant, le diagnostic étiologique de pneumonie reste un défi majeur avec seulement environ 10% de positivité des hémocultures (Obaro & Madhi, 2006).

En Belgique, il n'existe pas de données d'incidence de pneumonie chez l'enfant, ni en ambulatoire, ni en hospitalisation. Cependant, les données des résumés cliniques minimums (RCM) indiquent qu'en moyenne plus de 4000 enfants de moins de 5 ans sont hospitalisés avec une pneumonie chaque année (2000-2007), mais dans 2/3 des cas, l'agent étiologique n'est pas spécifié (Beutels & Oosterhuis-Kafeja, 2006). Si l'on extrapole à partir des données de l'OMS pour l'Europe, nous devrions avoir environ 36.000 cas par an chez les moins de 5 ans.

ii. Otites moyennes aiguës

Les otites moyennes aiguës (OMA) constituent le motif de consultation pour maladie le plus fréquent en pédiatrie. 80% des enfants vont présenter au moins un épisode d'OMA avant l'âge de 3 ans (Vergison, 2010). L'incidence des OMA est extrêmement variable dans le temps et dans l'espace au sein des pays industrialisés. Le diagnostic n'est pas toujours aisé et les définitions de cas ne sont pas établies de façon consensuelle. Les incidences décrites en Europe chez les enfants de moins de 2 ans varient de 125/1000 enfant-année dans l'étude menée en Tchéquie et Slovaquie, à 1240/1000 enfant-année dans l'étude finlandaise (donc plusieurs épisodes d'OMA chez un même enfant). Deux essais randomisés ont évalué l'efficacité de vaccins anti-pneumococques conjugués 11- et 7-valent respectivement) (Eskola et al., 2001; Prymula et al., 2006). Une étude de cohorte prospective menée en Allemagne a estimé l'incidence à 390/1000 enfant-année lors de la première année de vie (Schnabel et al., 2009). En Belgique l'incidence a été estimée à 136/1000 enfant-année chez les moins de 4 ans. (Beutels & Oosterhuis-Kafeja, 2006) Cela représente plus de 65.000 cas par an.

L'étiologie microbienne des OMA n'est pas limitée au pneumocoque, on retrouve des virus et des bactéries et parfois une flore mixte. Environ 80 % des OMA sont causées par *S. pneumoniae* et *H. influenzae*, dans des proportions variant légèrement d'un pays à l'autre, mais le pneumocoque étant généralement un peu plus prévalent. Pour le reste, *Moraxella catharralis* est le 3^e germe en fréquence dans nos pays et on retrouve parfois du *S. pyogenes* (Vergison et al., 2008).

3. Le vaccin polysaccharidique 23-valent

Le vaccin polysaccharidique 23-valent contient un mélange de polysaccharides des souches de sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33. Le système immunitaire immature des jeunes enfants répond mal à la stimulation par des polysaccharides et l'efficacité de ce vaccin est très limitée en dessous de 2 ans (Austrian,

1999). Ce dernier est néanmoins recommandé par l'OMS-Europe pour la vaccination des personnes âgées et des personnes à haut risque d'infection pneumococcique quel que soit leur âge (Fedson et al., 1989).

4. Les vaccins anti-pneumococciques conjugués

a. Le PCV7 (Prevenar™)

Le vaccin conjugué 7-valent, commercialisé en 2000 aux USA, utilise comme protéine porteuse une toxine diphtérique modifiée liée aux serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F.

Il a été mis sur le marché belge en octobre 2004 et immédiatement recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé dans le calendrier vaccinal selon un schéma d'administration 3+1 (3 doses de série primaire à 2, 3, 4 mois et un rappel à 12 mois). Il n'a été intégré dans les programmes de vaccination des nourissons des Communautés et mis gratuitement à la disposition des vaccinataires qu'à partir de janvier 2007, selon un schéma 2+1 (2 doses de série primaire à 2 et 4 mois et un rappel à 12 mois) avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 2 ans.

La couverture vaccinale a été estimée à plus de 95% pour la première dose, plus de 90% pour la 2^e et 81-89% pour la 3^e dose en 2008-09 en Wallonie et en Flandres (Robert & Swennen, 2009 ; Boonen et al., 2009).

b. Impact sur les infections invasives

i. Aux USA (Pilishvili et al., 2009)

	Incidence, cases per 100.000 population		Change in rate (2007 vs baseline)	
	1998-1999	2007	Rate difference, cases per 100.000 population	Change, % (95% CI)
Age group, serotype ^a				
< 5 years				
All types	98,7	23,6	-75,1	-76 (-79 to -73)
Vaccine types	81,9	0,4	-81,5	-100 (-100 to -99)
Vaccine-related types	7,3	1,7	-5,6	-77 (-85 to -64)
19A	2,6	11,1	8,5	+324 (+214 to +472)

Aux Etats-Unis, la vaccination a eu un impact remarquable sur les sérotypes vaccinaux qui ont virtuellement disparu du paysage épidémiologique américain. L'incidence des sérotypes avec immunité croisée a également diminué, sauf en ce qui concerne le sérotype 19A. L'incidence de ce sérotype a dramatiquement augmenté rapidement après la vaccination généralisée et il constitue aujourd'hui 47% des infections invasives dans le groupe d'âge des moins de 5 ans aux USA (Pebody et al., 2006). Il est intéressant de noter que l'augmentation du 19A aux USA est liée principalement à l'expansion clonale de deux « séquence types » (ST199 et ST320) résistants à de multiples classes d'antibiotiques (y compris la pénicilline et les macrolides) (Van Effelterre et al., 2010).

ii. En Belgique (G. Hanquet et al., soumis)

Age, serotypes	No. of cases		Adjusted incidence (cases/100,000)		Incidence rate ratio and 95% CI	p value
	2002-03	2008	2002-03	2008		
<i>In <2 years</i>						
Overall (N typed)	197	164	129.7	82.4	0.63 (0.51-0.79)	<0.001
PCV7-serotypes	141	8	92.9	4.0	0.04 (0.02-0.09)	<0.001
6A	8	5	5.3	2.5	0.48 (0.12-1.65)	0.101
Non-PCV7-serotypes*	56	156	36.9	78.4	2.12 (1.56-2.94)	<0.001
1	3	7	2.0	3.5	1.78 (0.41-10.66)	0.424
3	2	6	1.3	3.0	2.29 (0.41-23.18)	0.327
5	5	5	3.3	2.5	0.76 (0.18-3.31)	0.677
7F	5	28	3.3	14.1	4.27 (1.63-14.17)	0.001
19A	20	46	13.2	23.1	1.75 (1.02-3.13)	0.032
33F	1	11	0.7	5.5	8.39 (1.22-361.10)	0.012
Other serotypes	12	48	7.9	24.1	3.05 (1.60-6.31)	<0.001
<i>In 2-4 years</i>						
Overall (N typed)	83	127	35.2	46.8	1.33 (1.00-1.78)	0.043
PCV7-serotypes	47	13	19.9	4.8	0.24 (0.12-0.45)	<0.001
6A	5	0	2.1	0.0	0.00 (0.00-0.95)	0.022
Non-PCV7-serotypes*	36	114	15.3	42.0	2.75 (1.88-4.12)	<0.001
1	13	52	5.5	19.2	3.48 (1.87-6.96)	<0.001
3	0	3	0.0	1.1	-	-
5	2	9	0.8	3.3	3.91 (0.81-37.19)	0.065
7F	1	11	0.4	4.1	9.56 (1.39-411.43)	0.007
19A	7	16	3.0	5.9	1.99 (0.77-5.71)	0.127
33F	0	1	0.0	0.4	-	-
Other serotypes	8	22	3.4	8.1	2.39 (1.02-6.21)	0.029

En Belgique une réduction significative de l'incidence des IPD est observée chez les moins de 2 ans entre la période pre-vaccinale (2002-2003) et 2008. Cette réduction est estimée entre 23 et 46% selon les ajustements effectués pour le sous-rapportage et les fluctuations d'incidences dans le temps². Les sérotypes vaccinaux ont quasi disparu, mais ils ont été en partie « remplacés » par des sérotypes non vaccinaux, en particulier le 7F, le 19A et le 33F.

Chez les 2-4 ans par contre, on note une augmentation de l'incidence globale liée à la progression très importante des infections dues à des sérotypes non vaccinaux ; en particulier le sérotype 1 qui a été associé à un accroissement des cas d'empyèmes. L'augmentation du nombre de pneumonies compliquées était déjà observée avant l'introduction de la vaccination (Van Ackere et al., 2009).

En Belgique, l'impact global de la vaccination avec le vaccin conjugué 7-valent n'est donc pas aussi spectaculaire qu'aux Etats-Unis étant donné le remplacement plus marqué par des sérotypes non vaccinaux. L'impact est cependant comparable à celui observé dans d'autres pays européens 1 à 2 ans après l'introduction du PCV7 (France, Allemagne, Hollande, Danemark) (Harboe et al., 2010; Lepoutre et al., 2008; Rodenburg et al., 2010; Ruckinger et al., 2009). En termes de maladies invasives, ce sont surtout les bactériémies qui diminuent ; le bénéfice sur les méningites est limité par l'augmentation des cas dus à des sérotypes non vaccinaux (réduction non significative) (G.Hanquet et al. soumis).

c. Impact sur les pneumonies

Une méta-analyse Cochrane récente des essais randomisés contrôlés ayant évalué l'efficacité de la vaccination conjuguée contre les pneumocoques sur les pneumonies radiologiquement confirmées concluait à une efficacité de 27% (IC 95% : 15-36%) chez les enfants de moins de 2

² A noter que lors des surveillances épidémiologiques, tous les cas ne sont pas rapportés, mais des calculs permettent d'estimer cette proportion et de corriger les estimations d'incidence. De même, on observe des fluctuations naturelles de l'incidence des IPD au cours du temps et on peut en tenir compte dans les estimations d'incidence.

ans HIV négatifs (Lucero et al., 2009). L'impact après la vaccination par le PCV7 a été mesuré surtout aux USA et au Canada en utilisant les données ICD-9. Aux USA, un déclin de 39% (IC 95% : 22-52%) a été observé en 2004 pour les hospitalisations pour pneumonie chez les enfants de moins de 2 ans (41.000 cas évités sur l'année). Une réduction significative a également été observée chez les adultes de 18 à 39 ans (-26% ; IC 95% : 4-43%) (Grijalva et al., 2007). Un article plus récent a confirmé cet impact important chez les moins de 2 ans avec une estimation de réduction de 36.000 cas de pneumonies hospitalisées pour l'année 2006 par rapport à la période pré-vaccinale (MMWR, 2009). En Belgique, l'incidence des pneumonies bactériémiques causées par des sérotypes vaccinaux a diminué chez les moins de 2 ans lors de la première année de vaccination universelle, mais l'incidence globale n'a pas diminué.

d. Impact sur l'otite moyenne aiguë

Comme pour les pneumonies, l'efficacité de la vaccination par le PCV7 contre les OMA a fait l'objet d'une revue de la littérature Cochrane. L'efficacité était de 6 à 7% ce qui est marginal, mais peut néanmoins avoir un impact étant donné la fréquence de la maladie (Jansen et al., 2009). A noter également que l'efficacité était plus importante sur les OMA récurrentes et sur la pose d'aérateurs trans-tympaniques (Fletcher et al., 2007).

De nombreuses études américaines et une canadienne ont évalué l'évolution du nombre de visites pour OMA au cours du temps et tenté de déterminer l'impact du PCV7 sur les tendances observées. Le nombre de consultations pour OMA a diminué de façon très significative tant aux Etats-Unis qu'au Canada depuis le milieu des années 1990. Une grande part de la réduction a eu lieu avant l'introduction du PCV7 et ce jusque 2002. La proportion attribuable à l'impact du vaccin est difficile à évaluer, mais elle ne dépasse vraisemblablement pas 15% (Grijalva et al., 2006; Grijalva et al., 2009; Poehling et al., 2007; Sox et al., 2008; Wals et al., 2009; Zhou et al., 2008).

Quelques études de taille limitée ont évalué les changements microbiologiques observés dans les otites après l'introduction de la vaccination par le PCV7. Malheureusement, les paracentèses n'étant pas réalisées en routine, les données se rapportent aux frottis lors d'OMA spontanément perforées ou aux épisodes non-résolutifs ou récurrents pour lesquels un prélèvement est nécessaire pour guider l'antibiothérapie. Ces études montrent que les sérotypes non vaccinaux augmentent, en particulier le 19A (intermédiaire ou résistant à la pénicilline) (Casey et al., 2009; Dupont et al., 2010).

e. Nouvelle génération des conjugués anti-pneumococcique

Deux vaccins l'un 10-valent (Synflorix™, GSK) et l'autre 13-valent (Prevenar13™, Pfizer) ont été approuvés par l'Agence Européenne du Médicament. Le 10-valent comprend des antigènes des sept sérotypes du PCV7 plus les sérotypes 1, 5 et 7F. Dans le vaccin 10-valent, les sérotypes sont conjugués pour 8 d'entre eux à une protéine d'*Haemophilus influenzae* ; les sérotypes 18C et 19F sont conjugués respectivement à l'anatoxine tétanique et à l'anatoxine diphtérique. Le vaccin 13-valent comprend également les sept sérotypes du PCV7 plus les sérotypes 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A ; tous les antigènes sont conjugués à la toxine diphtérique modifiée.

Tableau: Composition des vaccins antipneumocoques

Vaccin	Sérotypes	Protéine
PCV7 (Prevenar™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM197
PCV10 (Synflorix™)	PCV7 + 1, 5, 7F	Protéine-D anatoxine tétanique (18C) anatoxine diphtérique (19F)
PCV13 (Prevenar13™)	PCV7 + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A	CRM197

CRM197: protéine, toxine diphtérique modifié (génétiquement o.k.)

Protéine-D: protéine de surface d' *Haemophilus influenzae*

f. Efficacité prédite des sérotypes additionnels des vaccins 10 et 13-valents

Aucune étude d'efficacité n'est disponible actuellement concernant le 10-valent (Synflorix™) ni le 13-valent (Prevenar13™). Ces vaccins ont été approuvés sur base des études d'immunogénicité démontrant une non-infériorité des anticorps mesurés par ELISA par rapport au PCV7. A noter que pour le 10-valent, il existe une étude clinique (étude POET) réalisée avec un prototype 11-valent (contenant le sérotype 3) qui a démontré une efficacité remarquable sur l'otite moyenne aiguë avec 33,6% (IC 95% : 20,8-44,3%) d'efficacité sur tous les épisodes d'OMA, ce qui est nettement supérieur à l'efficacité retrouvée dans les études réalisées avec le PCV7. Ce résultat est sans doute explicable en partie par une efficacité sur les OMA causées par *H. influenzae*, pour lesquelles l'efficacité était de 35,3% (IC 95% : 1,8-57,4%) (Prymula et al., 2006).

Cette étude sur les OMA avec le vaccin 11-valent avait mis en évidence une efficacité négative (non-significative) contre le sérotype 3. En outre, les réponses immunologiques (ELISA) post 4^e dose (rappel) étaient anormalement plus faibles que les réponses post série primaire. Ce manque d'efficacité et la crainte d'une hypo-réponse à la dose de rappel ont motivé le retrait du sérotype 3 de l'actuelle formulation de ce vaccin (Poolman et al., 2009).

i. Les sept sérotypes communs avec le PCV7

Les études d'immunogénicité ont comparé chaque nouveau vaccin au PCV7, mais dans des essais différents qui ne permettent pas de comparaison directe entre le vaccin 10 *versus* 13 valent au point de vue de l'immunogénicité. De nombreux facteurs influencent les réponses en anticorps aux vaccins anti-pneumococciques conjugués et peuvent contribuer aux différences mesurées dans les études et rendre ainsi les comparaisons difficiles. Il s'agit notamment de facteurs génétiques propres à la population étudiée, des différents schémas utilisés (2-3-4 + 12 mois, 2-4-6 +12-15 mois pour les extrêmes de 3+1), des types de vaccins co-administrés et de leurs schémas, de l'exposition aux *S. pneumoniae* circulants et l'immunité induite par leur portage.

Globalement, tant le 10-valent que le 13-valent démontrent une immunogénicité satisfaisante par rapport au PCV7 tant dans les schémas 3+1 que 2+1. Il est à noter que les réponses du 10 et du 13-valent sont légèrement inférieures au PCV7 pour certains sérotypes (en ELISA), en particulier dans les schémas 2+1. Il faut également signaler l'addition en cours de développement phase III de polysorbate80 au Prevenar13™ pour des raisons de fabrication. Une seule étude menée en Pologne a évalué l'équivalence des réponses immunes entre un Prevenar13™ avec et sans polysorbate80. Dans le groupe vacciné avec le vaccin contenant du polysorbate80, les réponses en ELISA étaient inférieures pour 2 sérotypes (6B et 23F). (EMEA/H/C/000973; EMEA/H/C/001104) Les conséquences cliniques n'ont pas été évaluées, mais le sérotype 6B est déjà problématique dans les pays qui ont implémenté un schéma 2+1 précoce comme le Royaume Uni (voir plus loin).

ii. Les sérotypes additionnels

Les 2 vaccins provoquent une bonne réponse tant en IgG qu'en anticorps fonctionnels (en OPA³) contre les sérotypes 7F et 5. Des données d'efficacité concernant le sérotype 5 sont également disponibles avec une formulation PCV9 utilisée en Gambie : 89% d'efficacité (IC95% 20-100) (Cutts et al., 2005).

Dans l'ensemble des études, le sérotype 1 induit une réponse en anticorps fonctionnels relativement plus faible après la primo-vaccination, et ce pour les 2 vaccins (pourcentage de sujets avec OPA \geq 1/8 variant de 66 à 84%) mais une excellente réponse après l'administration du rappel (Vesikari et al., 2009; Wysocki et al., 2009) (PCV13, Pfizer, unpublished data) La protection sera vraisemblablement suffisante dès après le rappel, mais seules les études d'efficacité en cours ou les études post-implémentation permettront de déterminer si ces vaccins sont réellement efficaces contre les infections causées par ce sérotype dans la première année de vie. On peut sans doute également compter sur une immunité de cohorte réduisant la circulation de ce sérotype dans la population après quelques années de vaccination généralisée.

Le sérotype 19A, induit une excellente réponse immunitaire tant en terme d'IgG que d'anticorps fonctionnels pour le vaccin 13-valent (Yeh et al., 2010). Pour rappel, le PCV7 induit une bonne réponse immune en IgG (mesurés par ELISA) contre les sérotypes 19A et 6A (similitudes antigéniques liées à l'appartenance au même sérotype), mais l'index d'anticorps fonctionnels opsonisants ou OPA (le pourcentage de sujets atteignant un taux d'OPA \geq 1/8) n'est détectable dans une proportion élevée que pour le sérotype 6A et pas le 19A (Lee et al., 2009; Yeh et al., 2010).

Contrairement au PCV7, le vaccin 10-valent induit une réponse en anticorps fonctionnels (OPA) vis-à-vis du sérotype 19A (réaction croisée) chez 19,6% des nourrissons 1 mois après la primo-vaccination et chez 48,8% après le rappel contre respectivement 3,4% et 27,6% dans le groupe vacciné avec le PCV7 (Vesikari et al., 2009). Au vu des connaissances actuelles et de la façon dont a évolué l'épidémiologie de ce sérotype, on pourrait s'attendre à une certaine protection croisée 19F-19A par le 10-valent (Hausdorff et al., 2010). Néanmoins, aucune donnée d'efficacité n'est disponible à l'heure actuelle pour confirmer cette hypothèse.

Le sérotype 6A est déjà largement couvert par le PCV7 actuel, par protection croisée par les anticorps anti-6B (anticorps fonctionnels détectés par OPA) (Vesikari et al., 2009; Lee et al., 2009; Yeh et al., 2010). En outre, une efficacité clinique de 76% (IC95% : 39-90%) contre les IPD (Whitney et al., 2006) et une éradication du portage nasopharyngé ont été démontrés (Huang et al., 2009)). Les données belges confirment l'efficacité clinique du PCV7 sur le 6A, qui a diminué de 69% après 2 ans de vaccination universelle (95%IC : 6-91%).

Cependant, le sérotype 6A inclus dans le Prevenar13 pourrait conférer une protection croisée contre le sérotype 6C qui a tendance à augmenter aux USA, même si l'incidence reste extrêmement basse à l'heure actuelle (Carvalho et al., 2009).

Le sérotype 3 est un sérotype particulier qui possède une très grosse capsule qui lui donne un aspect muqueux reconnaissable sur boîte de Pétri. En outre, la capsule polysaccharidique n'est pas exprimée au sein des biofilms qui constituent vraisemblablement le mode de vie habituel dans les infections de l'oreille. Des études montrent des réponses immunitaires mémoires anormales avec ce sérotype, voire un phénomène d'hypo-réactivité après l'administration de la dose de rappel (observé dans 1 étude avec le PCV13) (Poolman et al., 2009). Cela pourrait avoir

³ OPA : opsonofagocytic assay. Cet essai immunologique permet d'évaluer la fonctionnalité et pas seulement la présence des anticorps. L'OMS a proposé de se référer au pourcentage de répondeurs au-delà d'une dilution 1/8 pour évaluer les vaccins conjugués. Néanmoins, ces essais ne sont absolument pas standardisés entre les laboratoires.

un impact clinique négatif, en particulier sur les infections muqueuses. A noter également un rapport britannique récent ayant évalué l'efficacité spécifique du sérotype 3 dans la prévention des infections invasives chez l'adulte (vaccin 23-valent) : l'efficacité était significativement négative (-29% ; IC95% -74% -4%) (JCVI, 2009). Encore une fois, seules les études post-implémentation permettront de mesurer l'impact du PCV13 sur les infections dues au sérotype 3.

5. Questions en suspens sur l'addition des nouveaux sérotypes : quelles sont les incertitudes pour l'instant

- a. Quel est l'efficacité clinique du vaccin 13-valent sur le sérotype 3 dans les infections invasives et muqueuses ?
- b. Quelle est l'importance de la protection croisée 19F-19A pour le **vaccin** 10-valent et quelle est l'efficacité clinique ?
- c. Quid du remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non-vaccinaux dans les infections invasives et son impact sur l'efficacité de cette vaccination .
- d. Quel sera l'impact indirect (immunité de groupe), en particulier chez les adultes ?

6. Sécurité des vaccins 10- et 13-valents

Le profil de tolérance et de sécurité des 2 vaccins était comparable à celui du PCV7 dans toutes les études réalisées. Aucun effet secondaire indésirable sérieux n'a été attribué à l'administration de ces vaccins (ACIP, 2010; Chevalier et al., 2009; Vesikari et al., 2010) (EMEA/H/C/000973; EMEA/H/C/001104).

7. Co-administration des vaccins 10 et 13-valents avec les autres vaccins du calendrier et avec des antipyrétiques et interchangeabilité entre les différents vaccins conjugués anti-pneumococciques (primovaccination PCV7 et rappel autre)

Les 2 vaccins 10- et 13-valent ont fait l'objet d'études de co-administrations avec les vaccins des différents programmes existants aux Etats-Unis et en Europe et avec les vaccins utilisés dans l'*Expanded Program on Immunization* (EPI) de l'OMS (pertussis whole cell et OPV). Les objectifs primaires évaluaient l'immunogénicité des PCV, alors que les objectifs secondaires mesuraient l'immunogénicité des vaccins co-administrés et leur sécurité. L'immunogénicité de la co-administration avec le vaccin rotavirus n'a cependant pas été étudiée pour le Prevenar13 (seule la sécurité de la co-administration a été évaluée). Pour les 2 vaccins, on note une réponse post-primaire insuffisante et non-constante au poliovirus type 2. Pour le Prevenar13, la réponse à la composante varicelle du MMRV ne rencontrait pas les critères de non-infériorité par rapport au PCV7.

Des études ont également évalué le passage du PCV7 au PCV10 ou PCV13. Aucun problème ne se pose pour les 7 sérotypes du PCV7. Pour les sérotypes additionnels, au moins 85% des sujets ont un taux d'anticorps mesuré par ELISA suffisant et chez 50% d'entre eux, on détecte des anticorps anti-protéine D, après une dose de PCV10 administrée comme rappel à 12 mois. Pour le PCV13, on conseille d'administrer 2 doses dans la 2^e année de vie pour assurer une protection suffisante contre les sérotypes additionnels (EMEA/H/C/000973; EMEA/H/C/001104) (FDA, 2009).

En outre, une étude a évalué les réponses immunes au PCV10 et à l'Infanrix Hexa[®] lors de l'administration préventive de paracétamol avant la vaccination. Les réponses post-troisième dose sont diminuées pour tous les sérotypes du PCV10 et la majorité des antigènes de l'Infanrix Hexa[®]. La « boostabilité » n'est cependant pas affectée, puisque les réponses ne sont pas affectées lors de la dose de rappel (Prymula et al., 2009). Les mécanismes de cet effet ne sont pas encore élucidés, mais un avertissement a été ajouté dans la notice, déconseillant d'administrer des anti-inflammatoires avant la vaccination.

8. Schéma 2+1 versus 3+1

Plusieurs pays ont, pour des raisons principalement économiques, adopté des schémas de vaccination avec 2 doses pour la vaccination primaire et une dose de rappel vers 12 mois (schémas 2+1) (KCE, 2006). Il s'agit principalement de la Belgique, du Danemark, de l'Angleterre et pays de Galles, de la Norvège et du Québec. L'expérience de ces pays en terme d'impact sur les IPD dues à des sérotypes vaccinaux est assez similaire à ce qui a été observé dans les pays utilisant des schémas 3+1 (Harboe et al., 2010; HPA, 2010 ; Vestrheim et al., 2008; Vestrheim et al., 2010) (Hanquet et al. soumis,)

Néanmoins, on note en Grande-Bretagne une série de 28 cas d'IPD chez des enfants ayant reçu une primo-vaccination (2 doses) dans l'intervalle avant la dose de rappel prévue à 13 mois. La majorité de ces échecs de vaccinations est causée par du *S. pneumoniae* de sérotype 6B (14 cas sur 28), dont on sait qu'il est le moins immunogène des 7 sérotypes du PCV7. Plus curieusement, une série d'échecs ont également été observés avec le sérotype 19F qui induit quant à lui une excellente réponse immunologique, mais dont on sait qu'un taux plus élevé d'anticorps de type IgG est requis pour tuer ce sérotype in vitro comparé au sérotype 6B. Ceci confirme que le seuil protecteur varie d'un sérotype à l'autre et que le seuil déterminé par l'OMS ne convient peut-être pas pour tous les sérotypes, dans tous les types de schémas (Goldblatt et al., 2010). A noter qu'aucun échec n'a été rapporté en Norvège. En Belgique, deux cas d'échec de vaccination ont été rapportés en 2008 (causés par les serotypes 18C et 23F) (Sabbe & Hue, 2008).

L'étude de D. Goldblatt (2010) a également permis de montrer la nécessité d'un intervalle de 2 mois entre les 2 doses de primo-vaccination, les réponses étant largement insuffisantes pour 3 des 7 sérotypes du PCV7 quand un schéma 2-3 mois était utilisé plutôt qu'un schéma 2-4 mois.

Outre les quelques échecs vaccinaux dans des infections invasives rapportés en Grande Bretagne, les schémas 2+1 sont associés à une plus grande fréquence d'infections des voies respiratoires inférieures, en particulier celles nécessitant une hospitalisation, dans l'intervalle entre la vaccination post-primaire et la dose de rappel (Pelton et al., 2010).

Peu de données d'immunogénicité étaient disponibles à l'époque de l'implémentation de ces programmes 2+1 plutôt que 3+1. Une seule étude avait suggéré qu'il n'y avait pas de différence en utilisant un vaccin 9-valent dans une comparaison de 2 populations d'enfants enrôlés dans 2 études différentes, recevant soit un schéma 2-3-4, soit un schéma 2-4 (Goldblatt et al., 2006). Toutes les autres études montrent de façon assez systématique une réponse immunologique inférieure, en particulier pour les sérotypes 6B et 23F (Givon-Lavi et al., 2010).

En ce qui concerne les 2 nouveaux vaccins PCV10 et PCV13, des études randomisées ont été menées qui montrent une moindre immunogénicité (mesurée en ELISA) en particulier pour les sérotypes 6B et 23F. Cette différence disparaît néanmoins après le rappel de la 2^e année de vie (Esposito et al., 2010; Silfverdal et al., 2009).. Dans les pays où le PCV7 a déjà été implémenté et où l'incidence du sérotype 6B s'est effondrée, même en portage, cette fenêtre potentiellement mal protégée entre la dose post-primaire et le rappel ne devrait pas poser de problème en raison de la circulation moins importante de ces types.

Le schéma 2+1 pose également deux questions spécifiques au PCV10. Si on admet l'hypothèse d'une protection contre le 19A par anticorps opsonisants anti-19F après la dose de rappel, on ne sait pas si ce taux sera également élevé dans un schéma réduit. En outre, en ce qui concerne la probable protection conférée par les anticorps anti-protéine D contre les infections à *H. influenzae* non-typable (en particulier l'OMA), on ne connaît pas le seuil de protection et le taux d'anticorps pourrait être insuffisant avec un schéma 2+1.

9. Coût-efficacité de cette vaccination

Le coût-efficacité de cette vaccination sera discuté dans le rapport du KCE dont la publication est prévue en décembre 2010.

4. REFERENCES

- Anonymous. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine--United States, 1997-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(1):1-4.
- Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000; 106(3):505-11.
- Austrian R. The pneumococcus at the millennium: not down, not out. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 2:S338-41.
- Boonen M, Theeten H, Vandermeulen C, Roelants M, Depoorter A, Damme PV, et al. Vaccinatiegraad bij jonge kinderen en adolescenten in Vlaanderen in 2008. *Vlaams Infectieziektebulletin*. 2009;68(2).
- Carvalho Mda G, Pimenta FC, Gertz RE, Jr., Joshi HH, Trujillo AA, Keys LE, et al. PCR-based quantitation and clonal diversity of the current prevalent invasive serogroup 6 pneumococcal serotype, 6C, in the United States in 1999 and 2006 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009; 47(3):554-9.
- Casey JR, Adlowitz DG, Pichichero ME. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 29(4):304-9.
- Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4 Suppl):S109-18.
- CSH – Conseil Supérieur d'Hygiène. Schéma vaccinal du vaccin conjugué contre le pneumocoque (Pn7V). Bruxelles; CSH: 2006. Avis n° 8193.
- Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9465):1139-46.
- Dominguez J, Blanco S, Rodrigo C, Azuara M, Gali N, Mainou A, et al. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 2003; 41(5):2161-3.
- Dupont D, Mahjoub-Messai F, Francois M, Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Bidet P, et al. Evolving microbiology of complicated acute otitis media before and after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in France. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68(1):89-92.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344(6):403-9.
- Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17(6):1017-26.
- Fedson D, Henrichsen J, Makela PH, Austrian R. Immunization of elderly people with polyvalent pneumococcal vaccine. *Infection* 1989; 17(6):437-41.
- Fletcher MA, Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR against otitis media. *Vaccine* 2007; 25(13):2507-12.
- Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(8):756-62.

- Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Andrews N, Woodgate S, Burbidge P, et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(5):401-5.
- Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevska J, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(4):312-9.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369(9568):1179-86.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA* 2009; 302(7):758-66.
- Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118(3):865-73.
- Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, Bruhl DL, Tarrago D, Stuart J, et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine*.
- Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, Christensen JJ, Andersen PH, Howitz M, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine* 2010; 28(14):2642-7.
- Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1):122-40.
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1):100-21.
- Hausdorff WP, Hoet B, Schuerman L. Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A? *BMC Pediatr* 2010; 10:4.
- Huang SS, Hinrichsen VL, Stevenson AE, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Pelton SI, et al. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children. *Pediatrics* 2009; 124(1):e1-11.
- HPA – Health Protection Agency. Pneumococcal Disease. 2010.
<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/>
- Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RA, Schilder AG, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD001480.
- JCVI – Joint Committee on Vaccination and Immunization. Minutes of the Pneumococcal subgroup on Tuesday 15th January 2009.
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_097593.pdf
- KCE – Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Effets et coûts de la vaccination des enfants belges au moyen du vaccin conjugué antipneumococcique. KCE, Bruxelles, 2006. Rapport Vol33B.
- Lee H, Nahm MH, Burton R, Kim KH. Immune response in infants to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-related serotypes 6A and 19A. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(3):376-81.
- Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Levy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2008; 13(35).
- Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RA, Nohynek H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD004977.
- Obaro SK, Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? *Lancet Infect Dis* 2006; 6(3):150-61.

- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374(9693):893-902.
- Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P. Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Euro Surveill* 2006; 11(9):171-8.
- Pelton SI, Weycker D, Klein JO, Strutton D, Ciuryla V, Oster G. 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine and lower respiratory tract infections: effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine* 2010; 28(6):1575-82.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2009; 201(1):32-41.
- Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119(4):707-15.
- Poolman J, Kriz P, Feron C, Di-Paolo E, Henckaerts I, Miseur A, et al. Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunisation and strain characteristics. *Vaccine* 2009; 27(24):3213-22.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367(9512):740-8.
- Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374(9698):1339-50.
- Robert E, Swennen B. Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en communauté française (Bruxelles excepté). Brussels: ULB; 2009.
- Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG, de Melker HE, Schouls LM, Hak E, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*; 16(5):816-23.
- Rothrock SG, Green SM, Harper MB, Clark MC, McIlmail DP, Bachur R. Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 1998; 5(6):599-606
- Ruckinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009; 27(31):4136-41.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86(5):408-16.
- Sabbe M, Hue D. Surveillance van infectieziekten bij kinderen in België. *PediSurv. Jaarrapport* 2008.
- Schnabel E, Sausenthaler S, Brockow I, Liese J, Herbarth O, Michael B, et al. Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: results of the LISA birth cohort. *Eur J Pediatr* 2009; 168(10):1251-7.
- Siber GR, Klugman K.P., Mäkelä P.H. Pneumococcal vaccines: The impact of conjugate vaccine: ASM Press; 2008.
- Silfverdal SA, Hogh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D, et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(10):e276-82.
- Sox CM, Finkelstein JA, Yin R, Kleinman K, Lieu TA. Trends in otitis media treatment failure and relapse. *Pediatrics* 2008; 121(4):674-9
- Van Ackere T, Proesmans M, Vermeulen F, Van Raemdonck D, De Boeck K. Complicated parapneumonic effusion in Belgian children: increased occurrence before routine pneumococcal vaccine implementation. *Eur J Pediatr* 2009; 168(1):51-8.

- Van Effelterre T, Moore MR, Fierens F, Whitney CG, White L, Pelton SI, et al. A dynamic model of pneumococcal infection in the United States: implications for prevention through vaccination. *Vaccine* 2010; 28(21):3650-60.
- Vergison A. Microbiology of otitis media: a moving target. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 7:G5-10
- Vergison A, Dagan R, Arguedas A, Bonhoeffer J, Cohen R, Dhooge I, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(3):195-203.
- Vergison A, Reinert RR. Streptococcus pneumoniae incidence in western Europe. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(4):240-2.
- Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics* 2006; 118(3):e801-9.
- Vesikari T, Karvonen A, Lindblad N, Korhonen T, Lommel P, Willems P, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(6):e47-56
- Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4 Suppl):S66-76.
- Vestrheim DF, Hoiby EA, Bergsaker MR, Ronning K, Aaberge IS, Caugant DA. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine* 2010; 28(10):2214-21
- Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26(26):3277-81.
- Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis* 2001; 32(5):715-26.
- Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H, Hedman K, Hyypia T, Lahdenpera R, et al. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. *Clin Infect Dis* 2002; 34(5):583-90.
- Wals PD, Carbon M, Sevin E, Deceuninck G, Ouakki M. Reduced physician claims for otitis media after implementation of pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(9):e271-5.
- Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006; 368(9546):1495-502.
- Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(4 Suppl):S77-88.
- Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010; 126(3):e493-505.
- Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 2008; 121(2):253-60.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

GOUBAU Patrick *	(Virologie – UCL)
HANQUET Germaine	(Epidémiologie, KCE)
HOPPENBROUWERS Karel*	(Soins de santé pour la jeunesse et vaccinologie – KUL)
LEVY Jack *	(Pédiatrie et vaccinologie – ULB)
MALFROOT Anne	(Pédiatrie, Infectiologie – UZBruxelles)
PEETERMANS Willy *	(Médecine interne, infectiologie et vaccinologie – KUL)
PELEMAN Renaat	(Infectiologie et vaccinologie – UG)
SABBE Martine	(Epidémiologie – ISP)
SCHETGEN Marco *	(Médecine générale – ULB)
SENTERRE Jacques	(Pédiatrie – ULG)
SWENNEN Beatrice *	(Epidémiologie et vaccinologie – ESP-ULB)
TUERLINCKX David	(Pédiatrie et vaccinologie – UCL)
VAN DAMME Pierre *	(Epidémiologie et vaccinologie – UA)
VAN DE VYVER Nathalie *	(Médecine générale – Domus Medica)
VAN GOMPEL Fons *	(Médecine interne, maladies infectieuses tropicales, vaccinologie – ITG)
VAN LAETHEM Yves *	(Infectiologie – ULB)
VAN RANST Marc *	(Virologie – KUL)
VERGISON Anne	(Pédiatrie, Infectiologie, vaccinologie – ULB)
WAETERLOOS Geneviève	(Standardisation biologique – ISP)

Le CSS tient à indiquer que certains experts liés à cet avis ont déclaré avoir des intérêts susceptibles d'amener une mise en cause de leur indépendance. Ces intérêts ont été évalués et considérés par le Conseil comme pouvant entraîner un risque majeur de conflit d'intérêts. Néanmoins, compte tenu de l'expertise disponible en Belgique et des délais à respecter, le Conseil, en pleine connaissance de cause, a jugé leur participation nécessaire à l'élaboration de l'avis au sein du groupe de travail dédié. Le Collège, organe décisionnel final du CSS, a été dûment informé de cette situation et a porté une attention particulière à cette problématique.

L'administration est représentée par :

BOTS Johan	(COCOM, Bruxelles)
MORIAUX Raymond	(Communauté française)
TOP Geert	(Vlaamse Gemeenschap)

Le groupe de travail a été présidé par Marc VAN RANST et le secrétariat scientifique a été assuré par Katty CAUWERTS.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant:

<http://www.css-hgr.be/rss>.