

VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE DANS LES GROUPES À RISQUE AVEC COMORBIDITÉS : RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ ET CRITÈRES DE REMBOURSEMENT

SCHEEN AJ (1), LOUIS R (2), LANCELLOTTI P (3), JOURET F (4), DELWAIDE J (5), MOUTSCHEN M (6)

RÉSUMÉ : Les infections par le *Streptococcus pneumoniae* sont responsables de pneumonies communautaires et de maladies invasives à pneumocoques telles que sepsis et méningites aiguës. Dans la population adulte, le risque d'infections graves, potentiellement léthales, est particulièrement élevé chez les personnes âgées de plus de 65 ans et parmi des sous-groupes avec comorbidités. Les vaccins antipneumococciques ont été progressivement améliorés et un nouveau vaccin conjugué ciblant 20 sérotypes (PVC20) est désormais disponible. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) belge a rappelé, en 2022, l'importance de vacciner contre *S. pneumoniae* les personnes à risque et privilégie le PCV20 (Apexxnar®) pour la primo-vaccination chez les personnes adultes dans tous les groupes à risque. Cet article rappelle le risque d'infections pneumococciques graves chez les patients avec comorbidités, en ciblant plus particulièrement quatre d'entre elles, les maladies respiratoires chroniques, l'insuffisance cardiaque, la maladie rénale chronique, le diabète sucré et la cirrhose. Il insiste sur le trop faible taux de vaccination antipneumococcique dans ces populations à risque et résume les dernières recommandations du CSS en faveur de la vaccination antipneumococcique des groupes à risque en fonction de la présence de comorbidités. Enfin, il fait état des conditions de remboursement récemment accordées à la vaccination antipneumococcique dans les groupes à risque chez les personnes âgées de 65 à 85 ans.

MOTS-CLÉS : Comorbidité - Groupe à risque - Maladie invasive à pneumocoques - Pneumonie communautaire - Prévention - Vaccination

PNEUMOCOCCAL VACCINATION AMONG AT-RISK GROUPS WITH COMORBIDITIES : GUIDELINES FROM THE "BELGIAN SUPERIOR HEALTH COUNCIL" AND REIMBURSEMENT CRITERIA

SUMMARY : *Streptococcus pneumoniae* infections cause community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease such as sepsis and acute meningitis. In the adult population, the risk of severe infections, which can be lethal, is particularly high among people aged above 65 years and subgroups with comorbidities. Pneumococcal vaccines underwent progressive improvement and a new conjugated vaccine targeting 20 serotypes (PVC20) is now available. The Belgian Superior Health Council has recently reiterated the importance of vaccinating at-risk individuals against *S. pneumoniae* and now recommends vaccination with PCV20 (Apexxnar®) as the preferred primary vaccination regimen in all at-risk adults. The present article reminds the risk of severe pneumococcal infections among patients with comorbidities, by targeting five of them, chronic respiratory diseases, heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus and cirrhosis. It emphasizes the too low rate of pneumococcal vaccination in these at-risk subgroups and summarizes the last guidelines of the Belgian Superior Health Council in favor of pneumococcal vaccination in at-risk patients with comorbidities. Finally, it describes the Belgian reimbursement criteria recently granted to people aged 65-85 years with comorbidities.

KEYWORDS : At-risk subgroup - Community-acquired pneumonia - Comorbidity - Invasive pneumococcal disease - Prevention - Vaccination

INTRODUCTION

Le *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* ou pneumocoque) est une bactérie à Gram positif qui peut donner des maladies non invasives, typiquement la pneumonie communautaire, mais aussi des maladies invasives à pneumocoques (MIP), soit des bactériémies

accompagnant les pneumonies, soit des méningites et des sepsis non liés à une pneumonie initiale (1, 2). Une méta-analyse de 190 articles, rassemblant un total de 228.782 MIP, a rapporté une mortalité moyenne de 17,2 % ; elle a également mis en évidence des marqueurs/facteurs de risque de sévérité, ce qui permet d'identifier des groupes de patients particulièrement à risque, les personnes âgées et celles présentant des comorbidités (3).

Bien entendu, tous les états d'immunodéficience, primaire ou secondaire (HIV, chimiothérapie, greffe, ...) représentent un facteur de risque majeur, tant pour la survenue d'une MIP que pour un pronostic plus péjoratif. Par ailleurs, la splénectomie et l'asplénie sont bien connues pour entraîner une susceptibilité accrue vis-à-vis du *S. pneumoniae* et d'une MIP. Outre l'âge avancé (> 65 ans), la présence de comorbidités permet de cerner des groupes de patients à

- (1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
- (2) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
- (3) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
- (4) Service de Néphrologie, Dialyse, Transplantation, CHU Liège, Belgique.
- (5) Service de Gastroentérologie-Hépatologie, CHU Liège, Belgique.
- (6) Service de Médecine interne- Infectiologie, CHU Liège, Belgique.

risque. C'est le cas, notamment, pour les maladies respiratoires chroniques dont la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'insuffisance cardiaque (IC), la maladie rénale chronique (MRC), le diabète sucré et les hépatopathies (en particulier, la cirrhose décompensée) (4, 5). C'est, *a fortiori*, le cas si les personnes cumulent plusieurs de ces comorbidités, comme cela a été particulièrement bien montré dans une grande étude espagnole récente (6).

Les patients présentant ces comorbidités devraient donc plus particulièrement bénéficier d'une protection vaccinale contre le pneumocoque. La plus grande étude à propos des effets de la vaccination antipneumococcique est l'étude CAPITA publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2015 (7) et dont les résultats ont déjà été commentés dans un article de la revue (8). Elle a démontré l'efficacité et la sécurité du vaccin polysaccharidique conjugué 13-valent (PCV13). Cette étude réalisée chez 84.496 adultes âgés de plus de 65 ans (68,7 % < 75 ans) comportait un certain nombre de patients avec comorbidités (25,4 % pathologies cardiaques, 10,2 % maladies respiratoires dont 4,9 % asthme, 12,5 % diabète dont 3,2 % sous insuline).

Une étude publiée en 2019 a mis en exergue une grande disparité dans les recommandations de vaccination contre le pneumocoque à travers différents pays européens (9). Dans une enquête réalisée en France en médecine générale entre 2013 et 2017, le taux de vaccination antipneumococcique est particulièrement bas (4 %) parmi les personnes avec comorbidités comme une BPCO, une IC ou un diabète (10). Dans une enquête suisse réalisée en 2020, le taux de vaccination antipneumococcique est certes plus élevé chez les patients avec comorbidités (maladies respiratoires, cardiaques, rénales, hépatiques ou diabète) (de 11,6 % à 14,8 %) que parmi les personnes sans comorbidités (2,7 %), mais concerne encore une population largement minoritaire (11). Selon une enquête réalisée en Belgique en 2018, seulement 8,6 % de la population adulte à risque (âgée de plus de 65 ans ou de plus de 45 ans mais avec au moins une comorbidité) avaient été vaccinés contre le pneumocoque dans les cinq années précédentes (citée dans (12)). Les résultats ne sont pas plus favorables aux Etats-Unis, même si une augmentation de 6,0 % à 21,1 % a été observée les dernières années, mais avec une grande disparité selon l'état considéré et la comorbidité (les patients HIV étant les plus souvent vaccinés) (13).

Des progrès ont été réalisés dans le développement des vaccins antipneumococciques au

cours des 20 dernières années (14, 15). Cette évolution, allant des premiers vaccins polysaccharidiques, dont le vaccin 23-valent (PPV23, Pneumovax 23®), aux vaccins conjugués, d'abord contenant 13 (PCV13, Prevenar 13®) commercialisé en 2016 (8) et 15 polysaccharides (PCV15, Vaxneuvance®) commercialisé en 2021 puis 20 sérotypes (PVC20, Apexxnar®), commercialisé en 2022 (16), a été rappelée dans deux articles de la revue au moment de leur mise respective sur le marché en Belgique. En particulier, la plus-value immunologique des vaccins conjugués y a été expliquée en détail et nous renvoyons le lecteur intéressé à ces deux articles (8, 16). Les études sérologiques, immunologiques et cliniques publiées avec les vaccins antipneumococciques conjugués PCV13 et PVC20 y ont été décrites. Le dernier vaccin conjugué, l'Apexxnar® (PVC20), contient 20 polysaccharides capsulaires pneumococciques, tous conjugués à la protéine CRM197 (la même que celle utilisée dans le Prevenar 13®) (16, 17). Contrairement aux vaccins polysaccharidiques non-conjugués, la présence de cette protéine spécifique induit le développement d'une réponse T-dépendante contre les polysaccharides et ainsi l'augmentation de la réponse en anticorps et, surtout, la génération de lymphocytes B à mémoire, ce qui permet une réponse anamnétique lors d'une nouvelle exposition à la bactérie (16, 17).

Le but du présent article est de rappeler le risque d'infections pneumococciques graves chez les patients avec comorbidités, d'insister sur le trop faible taux de vaccination antipneumococcique dans ces populations à risque, enfin, de résumer les dernières recommandations émises en 2022 par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) en faveur de la vaccination antipneumococcique des groupes à risque en fonction de la présence de comorbidités (18). Ce rappel nous paraît d'autant plus d'actualité qu'un remboursement vient d'être accordé, sous conditions, dans ces différents groupes à risque. Nous envisagerons successivement les patients avec maladies respiratoires dont la BPCO, avec une IC, une MRC, un diabète sucré, ou encore une cirrhose décompensée.

VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE DANS LA BPCO

Les données de la littérature concernant l'incidence des infections pneumococciques spécifiquement dans la population avec maladies respiratoires chroniques, dont la BPCO, sont, étonnamment, assez fragmentaires, même

s'il apparaît qu'elle est plus élevée que dans la population générale (14). L'édition 2023 du GOLD («Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease») recommande la vaccination antipneumococcique chez les personnes atteintes de BPCO et ce, en suivant les directives de chaque pays (19). Cette prévention vaccinale est déjà proposée de longue date (14), mais encore insuffisamment implémentée en pratique clinique, chez les patients avec BPCO, comme chez ceux avec d'autres comorbidités ainsi que cela a été souligné dans l'introduction de cet article.

Les données spécifiques sur les effets des différents vaccins (PPV et PCV) chez les personnes atteintes de BPCO sont également limitées (20). Une revue systématique de la vaccination antipneumococcique polyvalente injectable chez les patients atteints de BPCO a identifié douze études randomisées répondant aux critères d'inclusion. Elle a conclu que cette vaccination offre une protection significative contre la pneumonie d'origine communautaire. Cependant, aucune preuve n'indique que la vaccination réduit le risque de pneumonie pneumococcique confirmée qui était, par ailleurs, un événement relativement rare d'après l'analyse. De façon intéressante, la vaccination a aussi réduit la probabilité d'une exacerbation de la BPCO, phénomène plus fréquemment rencontré dans cette population. Les données étaient insuffisantes pour comparer l'efficacité des différents types de vaccins antipneumococciques (21). Il a été démontré que le PPV23 réduisait l'incidence des pneumonies communautaires chez les patients atteints de BPCO âgés ≥ 65 ans dont le volume expiré maximum par seconde (VEMS) est inférieur à 40 % de la valeur prédite ou qui présentent des comorbidités (en particulier cardiaques) (22). Par ailleurs, il est connu que PCV13 induit une réaction immunologique au moins égale ou supérieure à celle du PPV23 jusqu'à deux ans après la vaccination chez les patients atteints de BPCO (23). Dans le cadre d'un vaste essai contrôlé randomisé, l'étude CAPITA déjà mentionnée, le PCV13 a démontré une efficacité significative pour la prévention de la pneumonie communautaire (-45,6 %) et de l'infection invasive avec des sérotypes de type vaccinal (-75 %) chez les adultes ≥ 65 ans. L'efficacité a persisté pendant au moins 4 ans (7).

Une étude réalisée en 2021 a comparé l'efficacité du PPV23 et du PCV13 chez des patients atteints de BPCO au cours d'une étude de cohorte de suivi de 5 ans. Bien que les deux vaccins aient des effets cliniques comparables au cours de la première année suivant la vaccination, le PCV13 a montré une efficacité clinique

persistante au cours de la période de suivi de 5 ans. La pneumonie au cours de la cinquième année après la vaccination a été enregistrée chez 47 % des patients du groupe PPV23 contre seulement 3,3 % des patients du groupe PCV13, ce qui démontre bien la supériorité au long cours du vaccin conjugué. Des différences du même ordre ont été observées concernant les exacerbations de la BPCO (81,3 % *versus* 23,6 % des patients, respectivement) (24).

Les recommandations et les conditions de remboursement seront discutées plus loin. Les vaccins antipneumococciques peuvent être administrés en même temps que le vaccin antigrippal dans le cadre d'un programme de vaccination des adultes, l'administration concomitante s'étant avérée à la fois immunogène et sûre (25).

VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La prise en charge de l'IC vise à améliorer la qualité de vie des patients en diminuant les symptômes, à prévenir les épisodes de décompensation et à réduire le nombre et la durée des hospitalisations (26). Les infections respiratoires, telles les pneumonies bactériennes, représentent la première cause d'aggravation de l'IC et d'hospitalisation. Les pneumopathies sont 3 à 4 fois plus fréquentes chez les patients avec IC âgés de 65 ans et plus ou ayant une IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée (HFpEF). Elles sont associées à une augmentation du risque de mortalité hospitalière pouvant atteindre 50 % (27, 28). Dans les études PARADIGM et PARAGON, déjà discutées dans la revue (29), développer une pneumopathie bactérienne était associé à un risque multiplié par 4 de mortalité toutes causes au cours du suivi à moyen terme. Les patients les plus fragiles avec comorbidités (diabète, BPCO, MRC, etc.) sont à la fois les plus vulnérables aux infections bactériennes et aussi ceux qui ont le plus mauvais pronostic vital (28, 30). Les patients ayant une dysfonction ventriculaire droite, marqueur bien connu d'IC avancée, sont ceux chez qui l'infection pulmonaire est associée à un plus mauvais pronostic (30).

Les données concernant la vaccination antipneumococcique sont très limitées chez les patients avec IC (31-34). Il n'y a aucune étude randomisée évaluant le bénéfice de cette vaccination sur les événements cardiovasculaires (CV). La plus vaste étude rétrospective qui a rapporté une diminution du risque de mortalité

(20 %) avec la vaccination antipneumococcique chez les patients cardiaques avec ou sans IC remonte à 2014. Elle concernait plus de 107.000 patients bénéficiaires de Medicare et Medicaid (32). Dans la métaanalyse de Marra et coll.(33), 18 études ont été incluses, totalisant 716.108 patients avec maladie CV avérée, y compris l'IC. La vaccination par PPV23 était associée à une diminution du risque d'événements CV (risque relatif ou RR : 0,91; intervalle de confiance à 95 % 0,84-0,99) et d'infarctus du myocarde (RR : 0,88 ; 0,79-0,98) dans tous les groupes d'âge, avec un effet significatif chez les personnes âgées de ≥ 65 ans, mais pas dans le groupe d'âge plus jeune. De même, le vaccin PPV23 était associé à une réduction significative du risque de mortalité toutes causes confondues à tous les âges (RR : 0,78 ; 0,68-0,88), en particulier chez les personnes âgées de ≥ 65 ans (RR : 0,71; 0,60-0,84). La méta-analyse de Marques Antunes et coll. montre des résultats similaires en regroupant les données («poolées») de cinq études observationnelles portant sur un total de 163.756 participants. La vaccination antipneumococcique a été associée à une diminution de 22 % (hasard ratio 0,78 ; 0,73-0,83) de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de maladies CV ou présentant un risque CV très élevé (34). Outre la prévention infectieuse, le bénéfice potentiel de la vaccination antipneumococcique chez les patients à très haut risque CV repose sur l'élimination de l'exposition aux antigènes de *S. pneumoniae* qui sont considérés comme immunologiquement similaires au cholestérol LDL oxydé, ce qui peut accélérer l'athérosclérose (35). En outre, la réduction de l'incidence des maladies associées au pneumocoque prévient les effets systémiques potentiellement pernicieux tels que l'activation sympathique, l'hypoxémie tissulaire, la libération de cytokines pro-inflammatoires avec dysfonctionnement endothélial et l'hypercoagulabilité (36). En résumé, même si cela doit être confirmé, l'ensemble des données aujourd'hui disponibles suggère un bénéfice clinique de la vaccination antipneumococcique. En 2021, les recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) pour le diagnostic et le traitement de l'IC ont intégré, pour la première fois, la vaccination contre le pneumocoque, qui devrait être envisagée afin de prévenir les hospitalisations pour accès de décompensation de l'IC (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B) (37).

VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE DANS LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

La MRC est une détérioration progressive de la fonction rénale, souvent sans symptômes évidents aux stades initiaux. Selon le consortium KDIGO (pour «Kidney Disease: Improving Global Outcomes»), la MRC est définie par une anomalie structurale et/ou une altération fonctionnelle des reins, présente pendant plus de 3 mois. Les anomalies de la fonction rénale sont définies comme un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 ml/min/1,73 m² et/ou une albuminurie > 30 mg/g créatininurie. Les anomalies structurales rénales sont identifiées par imagerie et/ou histologie après ponction-biopsie rénale. La MRC est classée en cinq stades selon la valeur du DFGe et en trois stades selon le degré d'albuminurie (38).

Les reins jouent un rôle essentiel dans l'élimination des toxines urémiques et, partant, dans la régulation indirecte du système immunitaire. Chez les patients atteints de MRC, une immunodéficience relative entraînant une plus grande vulnérabilité aux infections a été décrite, avec un risque majoré de développer des infections graves, en particulier respiratoires, et potentiellement mortelles (39). En outre, ces infections, virales ou bactériennes, peuvent accélérer la progression de la MRC vers l'insuffisance rénale terminale (IRT), en provoquant une inflammation systémique et/ou rénale accrue. Au stade de l'IRT, les patients dialysés sont encore plus vulnérables sur le plan infectieux, du fait d'un système immunitaire fortement affaibli, de l'exposition fréquente à des dispositifs médicaux et de la possibilité d'infections liées aux manipulations durant la dialyse. Les patients greffés rénaux sont également exposés à un risque infectieux majoré en raison de l'immunosuppression médicamenteuse indispensable pour prévenir le rejet de greffe. Une surveillance étroite et une prophylaxie antibactérienne, antivirale et antifongique sont essentielles pour minimiser ces risques. Dans ce contexte de vulnérabilité infectieuse accrue, la vaccination est une mesure préventive essentielle dans la prise en charge des patients atteints de MRC *largo sensu* (40). Les vaccins contre la grippe (influenza), le pneumocoque l'hépatite B, le tétanos ou le papillomavirus humain (HPV) sont notamment recommandés.

Concernant la vaccination antipneumococcique, un nouveau vaccin antipneumococcique conjugué 20-valent (PPV20), l'Apexxnar®, a été récemment développé, et est appelé à

remplacer le PPV23 et aussi le vaccin 13-valent (Prevenar®) (16, 17). L'efficacité du vaccin conjugué a été démontrée à propos du Prevenar 13® dans plusieurs études de phase 4 incluant des patients en IRT préalablement vaccinés ou non par le PPV23 (41-45). Chez les patients n'ayant jamais reçu le PPV23, la réponse sérologique pour les 12 sérotypes après administration concomitante du PPV23 et du PPV13 s'est maintenue à un an. Par rapport aux patients naïfs du PPV23, la réponse immunitaire au PV13 était plus faible chez les patients pré-vaccinés au PPV23. Bien plus, la réponse sérologique post-vaccination au PPV13 était meilleure et davantage durable chez les patients non-vaccinés au PPV23 par rapport aux patients pré-vaccinés au PPV23 (41). De façon similaire, une étude de phase 4, interventionnelle, non randomisée, en groupes parallèles, a évalué l'immunogénicité et l'innocuité du PPV13 chez des adultes hémodialysés (≥ 18 ans), préalablement vaccinés avec le PPV23 (groupe 1, $n = 57$) ou naïfs de PPV23 (groupe 2, $n = 72$). Un an après la vaccination, des IgG spécifiques pour deux sérotypes dans le groupe 2 et un sérotype dans le groupe 1 sont restés significativement augmentés, mais ont ensuite diminué pour un sérotype dans le groupe 2 (43). Le pourcentage de sujets présentant une augmentation d'un facteur > 2 des concentrations d'anticorps IgG un mois après la vaccination était plus élevé dans le groupe 2 que dans le groupe 1. Des effets indésirables locaux ou systémiques ont été observés chez 30,3 % des sujets dans les 28 jours suivant la vaccination par le PPV13, et ils étaient tous de sévérité légère à modérée (42). Une étude américaine a démontré un rapport coût/efficacité favorable de la vaccination antipneumococcique dans la population avec MRC (46).

VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE DANS LE DIABÈTE

Le diabète sucré représente un risque accru d'infections, dont des infections bactériennes (47, 48). Les mécanismes susceptibles d'expliquer une déficience de la réponse immunitaire chez les personnes avec un diabète ont déjà été analysés il y a plus de 30 ans (49) et confirmés dans des travaux plus récents (50). Une revue systématique avec méta-analyse des études observationnelles a montré que le diabète de type 2 était associé à un risque accru de pneumonie communautaire acquise, avec une augmentation de l'ordre de 50 à 70 % par rapport à une population non diabétique, mais avec une certaine hétérogénéité entre les études recen-

sées (51). Dans une étude danoise de cohorte cas-témoin, le risque d'hospitalisation pour une pneumonie était significativement augmenté en présence d'un diabète, davantage dans le type 1 que dans le type 2, et davantage aussi chez ceux avec une plus longue durée de diabète ou avec un taux d'hémoglobine glyquée plus élevé (52).

Malgré ce risque accru, les personnes avec diabète sont insuffisamment protégées par une vaccination antipneumococcique. Dans l'enquête française (déjà mentionnée) réalisée en médecine générale, le taux de vaccination antipneumococcique était particulièrement bas parmi les patients diabétiques (2 % seulement), plus faible encore que chez les personnes atteintes d'autres comorbidités (10). Il en est de même dans une étude américaine (13). On ne dispose cependant pas d'études réalisées spécifiquement dans la population diabétique ayant démontré qu'une vaccination permet d'enrayer l'infection pneumococcique ou d'éviter les hospitalisations et les décès.

Par contre, diverses études de sous-groupes ont démontré que la réponse immunitaire à la vaccination antipneumococcique était comparable chez les patients avec ou sans diabète. Ce fut le cas dans une sous-analyse de l'étude CAPITA (53). Une autre analyse post-hoc de cette étude a même montré une efficacité vaccinale plus importante chez les patients avec diabète que chez ceux sans diabète, avec la réserve du relativement faible nombre de personnes avec diabète dans ce travail (54). Comme discuté dans un article précédent (16), l'efficacité du vaccin polysaccharidique PCV20 doit être, au moins, aussi bonne que celle du vaccin PCV13 testé dans l'étude CAPITA (17).

VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE DANS LES HÉPATOPATHIES (CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE)

Le vaccin antipneumococcique PCV20 (Apexxnar®) est remboursé en Belgique pour les personnes âgées entre 65 et 80 ans, et présentant une souffrance hépatique chronique avec un score de Child B ou C. Pour rappel, ce score évalue la fonction hépatique en prenant en compte deux paramètres cliniques, l'encéphalopathie et l'ascite, et trois paramètres biologiques, la bilirubine, l'albumine et le Quick. Si ces cinq paramètres sont normaux, le score est de 5 (Child A score de 5 à 6 points). Si ces paramètres sont anormaux, on accorde 2 points si ascite légère, ou encéphalopathie fugace, ou

bilirubine entre 2 et 3 mg/dl, ou albumine abaissée entre 28 et 30 g/l ou INR entre 1,7 et 2,3, et 3 points si ascite mal contrôlée, ou encéphalopathie mal contrôlée, ou bilirubine > 3 mg/dl, ou albumine < 28 g/l, ou INR > 2,3. Si l'addition des points donne un score de 7 à 9, le patient est en Child B et si l'addition des points donne un score de 10 à 15, le patient est en Child C. Les patients présentant un score de Child B ou C sont donc des patients en cirrhose décompensée.

Ces patients sont à risque de développer une infection pneumococcique grave. La cirrhose, et *a fortiori* la cirrhose décompensée, est, en effet, associée à une dysfonction immunitaire aux mécanismes multiples (55) : dysfonctionnement phagocytaire, diminution de la synthèse hépatique des composants du système du complément, déficit de fonction des lymphocytes B, T et NK, shunt et destruction du système réticulo-endothélial intrahépatique (ce qui réduit la clairance des bactéries et des toxines), hypersplénisme avec une neutropénie associée et un dysfonctionnement phagocytaire. Par ailleurs, l'alcoolisme et la dénutrition, éventuellement (voire souvent) rencontrés dans cette population, potentialisent les effets délétères de l'immunodépression. Enfin, les modifications vasculaires induites par l'hypertension portale aggravent la sévérité des infections, avec un risque accru de choc septique et de dysfonction multi-organes (56). En conséquence, les infections bactériennes sont la cause de 30 à 50 % des décès chez les patients cirrhotiques.

Parmi ces infections bactériennes, les infections invasives à pneumocoques sont plus fréquentes et plus sévères chez le patient cirrhotique, avec un taux de mortalité globalement doublé dans la population avec cirrhose par rapport à la population générale. Outre les infections pulmonaires, plus sévères, le *S. pneumoniae* est responsable de la moitié des méningites rencontrées chez le patient cirrhotique, et peut également être responsable d'infections du liquide d'ascite.

Il n'y a pas eu d'étude clinique concernant spécifiquement l'efficacité de la vaccination contre le pneumocoque dans la cirrhose décompensée Child B ou C. Par contre, il existe quelques données concernant la vaccination chez les patients en attente de transplantation hépatique, mais avec des schémas vaccinaux anciens. Malgré ce manque de données, compte tenu de la gravité des infections pneumococciques dans cette population de patients, les recommandations internationales suggèrent de réaliser une vaccination antipneumococcique avant la transplantation (57, 58). Le schéma

recommandé avant l'apparition du PCV 20 était une injection de PCV 13, suivie au minimum 8 semaines plus tard d'une injection de PPV23, avec un rappel de PPV23 5 ans plus tard. Le titre absolu protecteur contre l'infection n'est pas connu et peut varier en fonction du sérotype. Un déclin des titres post-transplantation a été décrit, mais la stratégie optimale de monitoring et d'intervention face à ce déclin n'est pas définie. Le CSS recommande actuellement l'utilisation privilégiée du vaccin conjugué avec 20 sérotypes, PCV20 (18).

RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ

Les recommandations du CSS ont été publiées en septembre 2022 (**Tableau I**) (18). Trois grandes catégories de patients devraient bénéficier d'une vaccination antipneumococcique :

- (a) adultes âgés de 18-85 ans présentant un risque accru d'infection pneumococcique : troubles immunitaires, asplénie anatomique et/ou fonctionnelle, drépanocytose, hémoglobinopathies, fuite de liquide céphalo-rachidien, implant cochléaire ;
- (b) adultes âgés de 50-85 ans avec comorbidités : IC, insuffisance pulmonaire ou fumeurs, insuffisance hépatique ou abus d'alcool, MRC, diabète, maladies neurologiques ou neuromusculaires avec risque de fausse route ;
- (c) adultes âgés de 65-85 ans en bonne santé.

Dans tous les cas de figure, pour la primovaccination, le schéma préférentiel est désormais la vaccination au moyen du PCV20. Un schéma alternatif possible est le PCV15 suivi de PPV23 après 8 semaines minimum chez les personnes à risque accru ou avec comorbidités et après un an minimum chez les personnes âgées de plus de 65 ans en bonne santé. Une revaccination est recommandée par le PPV23 tous les 5 ans après la primovaccination par le PCV20 chez les personnes à risque accru et une seule fois après 5 ans suivant la primo-vaccination chez les personnes avec comorbidités (en cas de comorbidités graves sous-jacentes, une revaccination par le PPV23 tous les 5 ans doit également être envisagée).

Chez les personnes ayant déjà été vaccinées par le passé au moyen du PPV 23, une vaccination unique par le PCV20 au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23 est préconisée puis revaccination avec le PPV23 tous les 5 ans selon les mêmes modalités que celles qui viennent d'être mentionnées en fonction des

Tableau I. Recommandations actualisées en 2022 par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) pour la vaccination antipneumococcique. Le remboursement est accordé chez les adultes avec comorbidités (colonne du milieu), mais uniquement dans la tranche d'âge 65-85 ans. Adapté de la référence (16)

Statut vaccinal	Adultes 18-85 ans À risque accru	Adultes 50-85 ans (Remboursement conditionnel *) Avec comorbidités	Adultes 65-85 ans En bonne santé
Patients naïfs - Primo-vaccination			
Schéma préférentiel	Dose unique PCV20	Dose unique PCV20	Dose unique PCV20
Schéma alternatif	PCV15 suivi de PPV23 après ≥ 8 semaines	PCV15 suivi de PPV23 après ≥ 8 semaines	PCV15 suivi de PPV23 après ≥ 1 année
Revaccination	PPV23 tous les 5 ans	PPV23 une seule fois après 5 ans (*)	Non recommandée
Patients déjà vaccinés			
Avec le PPV23	Dose unique PCV20 ≥ 1 année après PPV23	Dose unique PCV20 ≥ 1 année après PPV23	Dose unique PCV20 ≥ 1 année après PPV23
	Revaccination avec PPV23 tous les 5 ans	Revaccination une seule fois après 5 ans (**)	
Avec le PCV13	PPV23 ≥ 8 semaines après PCV13	PPV23 ≥ 8 semaines après PCV13	PPV23 ≥ 1 année après PCV13
	Puis PPV23 tous les 5 ans	Puis PPV23 une fois après 5 ans (*)	Revaccination non recommandée

(*) Le remboursement n'est accordé par l'INAMI qu'entre 65 et 85 ans et uniquement pour le PCV20. (**) Eventuellement à répéter tous les 5 ans si comorbidité sous-jacente grave.

différentes catégories d'individus. Enfin, chez les personnes ayant été vaccinées par le passé avec le PCV13, il faut considérer une première revaccination avec le PPV23 après au moins 8 semaines, puis toujours avec le PPV23 tous les 5 ans chez les personnes à risque (1 seule fois après 5 ans chez les personnes avec co-morbidités, sauf en cas de co-morbidités graves, comme- ci-dessus) et une revaccination unique avec le PPV23 au moins un an après le PCV13 chez les personnes âgées de plus de 65 ans en bonne santé. En ce qui concerne les personnes de plus de 85 ans, les données sont peu nombreuses et la vaccination doit être envisagée au cas par cas. Le lecteur intéressé peut consulter le rapport actualisé du CSS pour plus de détails (18).

Diverses analyses, dont une large étude réalisée dans 10 pays européens, comprenant la Belgique, a démontré que la vaccination antipneumococcique était coût-efficace dans la population âgée de 65 ans et plus (59). Ces résultats plaident pour une utilisation plus large d'un vaccin qui reste globalement sous-utilisé, *a fortiori* dans une population avec comorbidités accentuant le risque d'infection pneumococcique grave.

CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE EN 2023

Pour des raisons économiques, les critères de remboursement du vaccin antipneumococcique sont plus restrictifs que les recommandations émises par le CSS. Ainsi, les patients âgés de plus de 65 ans en bonne santé, et donc ne présentant pas ces comorbidités, n'ont pas droit au remboursement. Par ailleurs, pour les patients avec comorbidités, le remboursement n'est pas accordé s'ils sont âgés de moins de 65 ans. En limitant la population bénéficiaire et en ciblant uniquement les patients les plus à risque, l'impact budgétaire d'une vaccination à très large échelle est, certes, plus facilement maîtrisé, mais sans doute au prix d'un certain risque persistant d'infections pneumococciques chez les personnes non vaccinées malgré leurs comorbidités. Il est à noter que les personnes immunodéprimées sont exclues du remboursement parce que dans les études d'immunogénicité et de sécurité avec PCV20, ces patients étaient exclus et il n'y a donc pas de données disponibles chez cette population spécifique.

Depuis le 1/09/2023, le vaccin PCV20 (Apexnar®) est remboursé pour les personnes à risque d'infection invasive. Il s'agit des personnes âgées entre 65 et 80 ans, présentant un risque accru d'infection à pneumocoques et présentant une ou plusieurs comorbidités :

- Maladie pulmonaire chronique : asthme, BPCO, fibrose pulmonaire, mucoviscidose, maladie pulmonaire restrictive ou interstitielle, conséquences délétères d'une embolie pulmonaire

- IC chronique, avec classe NYHA II – IV
- MRC, avec KDOQI score 3-5

- Maladie hépatique chronique (cirrhose), avec Child-Pugh score B ou C

- Diabète sucré (de tous types)

- Maladies neurologiques ou neuromusculaires chroniques à risque élevé d'aspiration

- Tabagisme actif

Le remboursement peut être accordé sans que le médecin-conseil doive l'autoriser pour autant que le médecin traitant appose sur la prescription la mention «régime du tiers payant applicable».

CONCLUSION

Les personnes avec les comorbidités envisagées dans cet article, à savoir les maladies respiratoires dont la BPCO, l'IC, la MRC, le diabète sucré, ou encore la cirrhose décompensée, représentent des groupes à risque de présenter une infection à *S. pneumoniae* de sévérité plus importante, pouvant conduire à des hospitalisations et une surmortalité. Le CSS recommande de vacciner ces groupes à risque, avec une place privilégiée réservée au dernier vaccin conjugué avec 20 sérotypes, l'Apexxnar®. Le remboursement est désormais accordé sous certaines conditions. Même si les critères sont plus restrictifs par rapport aux recommandations du CSS, cette avancée devrait, sans nul doute, permettre de faire profiter de la vaccination antipneumococcique une plus large proportion de la population à risque.

BIBLIOGRAPHIE

- van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009;**374**:1543-56.
- World Health Organization. Pneumococcal disease. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease>. 2022 (dernier accès 27 octobre 2023).
- Demirdal T, Sen P, Emir B. Predictors of mortality in invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;**19**:927-44.
- Fukuda H, Onizuka H, Nishimura N, et al. Risk factors for pneumococcal disease in persons with chronic medical conditions: Results from the LIFE Study. *Int J Infect Dis* 2022;**116**: 216-22.
- Torres A, Blasi F, Dartois N, et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015;**70**:984-9.
- Ochoa-Gondar O, Torras-Vives V, de Diego-Cabanes C, et al. Incidence and risk factors of pneumococcal pneumonia in adults: a population-based study. *BMC Pulm Med* 2023;**23**: 200.
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;**372**:1114-25.
- Moutschen M. Prevenar 13®, un vaccin conjugué anti-pneumococcique pour la prévention des infections à pneumocoque chez les adultes à risque. *Rev Med Liege* 2016;**71**:204-9.
- Bonnave C, Mertens D, Peetermans W, et al. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;**38**: 785-91.
- Kopp A, Mangin O, Gantzer L, et al. Pneumococcal vaccination coverage in France by general practitioners in adults with a high risk of pneumococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* 2021;**17**:162-9.
- Zens KD, Baroutsou V, Fehr JS, et al. Pneumococcal vaccination coverage and uptake among adults in Switzerland: a nationwide cross-sectional study of vaccination records. *Front Public Health* 2021;**9**:759602.
- Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, et al. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. *Acta Clin Belg* 2023;**78**:78-86.
- Ostropolets A, Shoener Dunham L, Johnson KD, et al. Pneumococcal vaccination coverage among adults newly diagnosed with underlying medical conditions and regional variation in the U.S. *Vaccine* 2022;**40**:4856-63.
- Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Pneumococcal vaccination among adults with chronic respiratory diseases: a historical overview. *Expert Rev Vaccines* 2012;**11**:221-36.
- Micoli F, Romano MR, Carboni F, et al. Strengths and weaknesses of pneumococcal conjugate vaccines. *Glycoconj J* 2023;**40**:135-48.
- Scheen AJ, Louis R, Moutschen M. Apexxnar®, vaccin anti-pneumococcique conjugué avec 20 sérotypes. *Rev Med Liege* 2022;**77**:678-83.
- Shirley M. 20-valent pneumococcal conjugate vaccine: a review of its use in adults. *Drugs* 2022;**82**:989-99.
- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination antipneumococcique pour les adultes (révision 2022) : avis 9674. <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9674-vaccination-antipneumococcique-adultes#:~:text=Dans%20cet%20avis%20scientifique%2C%20qui,%C3%A0%20pneumo-coque%20pour%20les%20adultes.2022> (dernier accès 27 octobre 2023).
- Agusti A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2023;**61**:2300239.
- Walters JA, Smith S, Poole P, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001390.
- Walters JA, Tang JN, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**1**:CD001390.
- Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;**61**:189-95.
- Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;**55**:e35-44.
- Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep* 2021;**11**:15948.
- Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults >=50 years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine* 2017;**35**:6321-8.
- Ribeiro Coelho S, Ancion A, Nguyen-Trung ML, et al. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite. *Rev Med Liege* 2023;**78**:496-502.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;**168**:847-54.
- Shen L, Jhund PS, Anand IS, et al. Incidence and outcomes of pneumonia in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:1961-73.
- Tridetti J, Nguyen Trung ML, Ancion A, et al. PARAGON-HF : sacubitril/valsartan (Entresto®) dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF). *Rev Med Liege* 2020;**75**:130-5.

30. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, et al. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS One* 2013;**8**:e72476.
31. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, et al. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:1185-99.
32. Wu WC, Jiang L, Friedmann PD, et al. Association between process quality measures for heart failure and mortality among US veterans. *Am Heart J* 2014;**168**:713-20.
33. Marra F, Zhang A, Gillman E, et al. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;**99**:204-13.
34. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;**7**:97-106.
35. Binder CJ, Horkko S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med* 2003;**9**:736-43.
36. Schultz MJ, Haitsma JJ, Zhang H, et al. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia—a review. *Crit Care Med* 2006;**34**:871-7.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599-726.
38. Delanaye P, Dubois B, Cavalier E, et al. Approche diagnostique de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2022;**77**:249-52.
39. Trivin-Avillach C, Thervet E. Vaccinations des patients adultes atteints d'une maladie rénale. *Nephrol Ther* 2019;**15**:233-40.
40. Babel N, Hugo C, Westhoff TH. Vaccination in patients with kidney failure: lessons from COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2022;**18**:708-23.
41. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, Caluwe R, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and pre-immunized patients under treatment with chronic haemodialysis: a longitudinal quasi-experimental phase IV study. *Clin Microbiol Infect* 2018;**24**:65-71.
42. Ulanova M, Huska B, Desbiens A, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-naïve and previously immunized adult patients with severe chronic kidney disease. *Vaccine* 2021;**39**:699-710.
43. Ulanova M, Huska B, Dubois S, et al. Opsonophagocytic activity against *Streptococcus pneumoniae* in Indigenous and non-Indigenous patients with severe chronic kidney disease immunized with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2022;**40**:4594-602.
44. Mitra S, Stein GE, Bhupalam S, et al. Immunogenicity of 13-valent conjugate pneumococcal vaccine in patients 50 years and older with end-stage renal disease and on dialysis. *Clin Vaccine Immunol* 2016;**23**:884-7.
45. Gaultier GN, McCready W, Ulanova M. The effect of pneumococcal immunization on total and antigen-specific B cells in patients with severe chronic kidney disease. *BMC Immunol* 2019;**20**:41.
46. Ishigami J, Padula WV, Grams ME, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination among patients with CKD in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019;**74**:23-35.
47. Moutschen M. Anomalies des cellules de l'immunité naturelle et risque infectieux chez le patient diabétique. *Rev Med Liege* 2005;**60**:541-4.
48. Abu-Ashour W, Twells L, Valcour J, et al. The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;**5**:e000336.
49. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab* 1992;**18**:187-201.
50. Berbudi A, Rahmadika N, Cahyadi AI, et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev* 2020;**16**:442-9.
51. Brunetti VC, Ayele HT, Yu OHY, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ Open* 2021;**9**:E62-E70.
52. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2008;**31**:1541-5.
53. van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults with and without comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA). *Clin Infect Dis* 2017;**65**:787-95.
54. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine* 2017;**35**:4444-9.
55. Valour F, Conrad A, Ader F, et al. Vaccination in adult liver transplantation candidates and recipients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;**44**:126-34.
56. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol* 2021;**74**:670-85.
57. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice AI Co. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019;**33**:e13563.
58. Stucchi RSB, Lopes MH, Kumar D, et al. Vaccine recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation* 2018;**102**:S72-S80.
59. Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;**26**:531-40.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
 Prof. Sheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies
 métaboliques, CHU Liège, Belgique.
 Email : andre.scheen@chuliege.be