



## 12. Immunité

- 12.1. Vaccins
- 12.2. Immunoglobulines
- 12.3. Immunomodulateurs
- 12.4. Allergie

### 12.1. Vaccins

**Tableau 12a. Calendrier vaccinal de base des nourrissons, des enfants et des adolescents (Conseil Supérieur de la Santé, Avis 9606, 2021) et les vaccins distribués gratuitement (les Communautés) (situation au 1 janvier 2024)**

Âge	Avis du CSS	Mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande	Mis à disposition gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles
8 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 1 dose	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	pneumocoque: 1 dose	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	rotavirus: 1 dose	/	/
12 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 2 dose	Hexyon®	Vaxelis®
	rotavirus: 2 dose	/	/
16 semaines	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 3 dose	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	pneumocoque: 2 dose	Prevenar 13®	Prevenar 13®
	éventuellement rotavirus 3 dose, selon le vaccin utilisé	/	/
12 mois	rougeole, oreillons, rubéole: 1 dose	M.M.R. VaxPro®	M.M.R. VaxPro®
	pneumocoque: 3 dose	Prevenar 13®	Prevenar 13®
13 à 15 mois	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, Hib, hépatite B: 4 dose	Hexyon® (Imovax Polio®)	Vaxelis®
	méningocoque ACWY	Nimenrix®	Nimenrix®
5 à 6 ans	polio, diphtérie, tétanos, coqueluche: rappel	Infanrix-IPV® (1 primaire) (Imovax Polio®)	Infanrix-IPV® (3 maternelle)
7 à 9 ans/10 à 11 ans	rougeole, oreillons,	M.M.R. VaxPro® (4)	M.M.R. VaxPro® (2)



	rubéole: 2 dose	primaire)	primaire)
11 à 13 ans	jeunes filles et garçons: papillomavirus humain (2 doses)	Gardasil 9® (filles et garçons, 1 secondaire)	Gardasil 9® (filles et garçons, 2 secondaire)
15 à 16 ans	diphtérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine diphtérique et en antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> )	Boostrix® (3 secondaire)	Boostrix® (4 secondaire)
	méningocoque ACWY	/	/

Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet ([www.vaccinnet.be](http://www.vaccinnet.be)), en cas de problème, envoyez un e-mail à [vaccinnet@vlaanderen.be](mailto:vaccinnet@vlaanderen.be). Il est obligatoire d'enregistrer toutes les vaccinations sur Vaccinnet. Certains vaccins sont mis à disposition gratuitement pour les vaccinations de rattrapage des enfants et des adolescents: pour plus d'infos, voir le site Web de la *Communauté flamande*.

à commander en ligne via <https://www.e-vax.be>; en cas de problème, envoyez un: e-mail: à [support@e-vax.be](mailto:support@e-vax.be). Il est fortement encouragé d'enregistrer chaque vaccination sur e-vax.be. Certains vaccins sont mis à disposition gratuitement pour les vaccinations de rattrapage des enfants et des adolescents: pour plus d'infos, voir le site Web de la *Communauté française*.

Une dose supplémentaire du vaccin pédiatrique contre l'hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance chez les enfants d'une mère porteuse de l'antigène HBs (*voir 12.1.1.7*).

Imovax Polio® (vaccin uniquement contre la polio): seulement pour la primovaccination des enfants qui ne peuvent pas être vaccinés avec le vaccin combiné recommandé dans le calendrier vaccinal de base. En Fédération Wallonie-Bruxelles, depuis le 1 septembre 2023, le vaccin Imovax Polio® est seulement mis à disposition gratuitement dans le cadre des consultations de l'ONE.

Nimenrix® (vaccin contre le méningocoque des sérogroupes ACWY) remplace Neisvac-C® (vaccin contre le méningocoque de séro-groupe C), depuis le 1 juillet 2023 en Communauté flamande, depuis le 1 septembre 2023 en Fédération Wallonie-Bruxelles. À l'âge de 13 à 15 mois, les enfants sont donc vaccinés non seulement contre le méningocoque du séro-groupe C mais aussi contre les sérogroupes A, W et Y (*voir 12.1.2.5*). Le CSS recommande également 1 dose de vaccin conjugué contre les méningocoques de types ACWY à l'âge de 15-16 ans (en même temps que la vaccination de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche): cette dose n'est pas mise à disposition gratuitement par les communautés (situation au 01/01/2024).

Le Conseil Supérieur de la Santé recommande d'administrer la 2 dose du vaccin RRO à l'âge de 7 à 9 ans (*voir 12.1.3.1*). Dans la **Fédération Wallonie-Bruxelles**, depuis l'année scolaire 2020-2021, la 2 dose est administrée à l'âge de 7 à 8 ans (2 primaire) au lieu de 11 à 12 ans (6 primaire), avec une phase de transition jusqu'en 2024 [plus d'infos: "*Dossier sur la phase de transition vaccination RRO2 (PDF)*" et *courrier destiné aux parents*]. En **Communauté flamande**, à partir de l'année scolaire 2023-2024, la seconde dose sera administrée en 4 primaire au lieu de la 5 primaire. Ce qui signifie que pendant l'année scolaire 2023-2024, ces 2 années recevront la dose de rappel (situation au 01/01/2024).

Le vaccin Engerix-B20® est uniquement mis à disposition par les communautés pour les jeunes qui n'ont pas été vaccinés contre l'hépatite B étant nourrisson ; le schéma consiste en 2 doses (*voir 12.1.1.7*).

**Tableau 12b. Vaccinations chez les adultes: vaccins mis gratuitement à disposition par les Communautés (situation au 1 janvier 2024)**

	Communauté flamande: vaccins et groupes cibles	Fédération Wallonie-Bruxelles: vaccins et groupes cibles
Diphtérie, tétanos, coqueluche (quantité réduite en anatoxine)	Boostrix® • Femmes enceintes (entre la	Boostrix® • Femmes enceintes (entre la



diphthérique et en antigènes de <i>Bordetella pertussis</i> )	<p>semaine 24 et 32) et vaccination cocoon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Personnes travaillant avec des petits enfants</li> <li>Toutes les indications pour la primovaccination ou la vaccination de rappel (tous les 10 ans) contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche chez les adolescents et adultes</li> </ul>	<p>semaine 24 et 32)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vaccination de rappel jusqu'à l'âge de 20 ans</li> <li>Vaccination de rattrapage des étudiants de l'enseignement supérieur non universitaire</li> </ul>
Polio	<p>Imovax Polio® Demandeurs d'asile et personnes provenant de pays où circule le virus de la poliomyélite, voir <i>Wanda for doctors (Polio)</i></p>	/
Vaccin contre l'influenza	<p>Vaxigrip Tetra® Résidents d'établissements de soins agréés (p.ex. maisons de repos et de soins)</p>	/
Oreillons, rougeole, rubéol	<p>M.M.R. VaxPro® - Vaccination de rattrapage des personnes nées après 1970 qui n'ont pas reçu deux doses</p>	<p>M.M.R. VaxPro®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vaccination de rattrapage des personnes jusqu'à l'âge de 20 ans n'ayant pas reçu deux doses</li> <li>Vaccination de rattrapage des étudiants de l'enseignement supérieur non universitaire</li> </ul>

Vaccins à commander en ligne via Vaccinnet ([www.vaccinnet.be](http://www.vaccinnet.be)). En cas de problème, envoyez un e-mail à [vaccinnet@vlaanderen.be](mailto:vaccinnet@vlaanderen.be). Il est obligatoire d'enregistrer chaque vaccination sur Vaccinnet. Pour plus d'infos sur les vaccins mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande, voir le *site Web de la Communauté flamande*. Vaccins à commander de préférence via <https://www.e-vax.be>; en cas de problème, envoyez un e-mail à [support@e-vax.be](mailto:support@e-vax.be). Pour plus d'infos sur les vaccins mis à disposition gratuitement par la Communauté française, voir le *site Web de la Communauté française*.

## Positionnement

- Les vaccins sont utilisés pour obtenir une immunisation active.
  - Le contact avec l'antigène présent dans le vaccin entraîne généralement une réponse immunitaire humorale (évaluée par la mesure du taux d'anticorps) et une réponse immunitaire cellulaire (difficile à évaluer).
  - L'antigène administré est un agent pathogène vivant atténué (virus ou bactérie), un organisme inactivé (tué) ou des constituants de celui-ci (p.ex. des extraits d'antigènes), un antigène biosynthétique ou une exotoxine inactivée (anatoxine). Certains vaccins contre la COVID-19 contiennent des brins d'ARNm codant pour l'antigène, ou un vecteur dont le génome a été modifié par l'insertion d'un gène codant pour l'antigène.
  - Des adjuvants sont parfois ajoutés dans le but d'augmenter la réponse immunitaire.
- Degré de protection



- La durée de l'immunité et donc la durée de la protection conférée par un vaccin est variable.
- Le degré de protection ne peut être que partiellement évalué par la détermination du taux d'anticorps, dont la signification clinique n'est pas toujours claire.
- Vaccinations de base et calendrier vaccinal de base
  - Le Conseil Supérieur de la Santé (CCS) belge recommande un certain nombre de vaccinations de base, en s'appuyant sur des arguments médicaux et épidémiologiques: voir *Avis 9606, 2021*. Le *Tableau 12a* présente le calendrier vaccinal de base chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Certaines vaccinations mentionnées dans ce tableau peuvent ne pas être incluses dans les programmes de vaccination d'une communauté. Le *Tableau 12a* reprend aussi les vaccins mis à disposition gratuitement par les communautés.
  - En cas de vaccination incomplète ou si aucune vaccination n'a été effectuée, des vaccinations de rattrapage sont généralement possibles et souhaitables; voir la fiche "Vaccination de rattrapage" du Conseil Supérieur de la Santé: *Avis 9111 (2013)*.
- L'Organisation Mondiale de la Santé s'est fixé pour objectifs d'éradiquer la polio et de réduire considérablement les cancers du col de l'utérus et les infections par le virus de l'hépatite à l'échelle mondiale, ainsi qu'à interrompre la transmission endémique de la rougeole et de la rubéole (par exemple en Europe). La vaccination contre la polio (obligatoire en Belgique), contre la rougeole et la rubéole, contre l'hépatite B et contre le papillomavirus humain (HPV) constitue l'une des principales stratégies pour atteindre ces objectifs. Pour y parvenir, il faut une couverture vaccinale élevée sur plusieurs années. Si le poliovirus ne circule plus que dans un nombre limité de pays, la circulation des virus de la rougeole et de la rubéole reste beaucoup plus large.
- Vaccinations obligatoires en Belgique: la seule vaccination légalement obligatoire pour les enfants est la primovaccination contre la polio. Deux vaccins peuvent en outre être rendus obligatoires par l'employeur, pour les employés de certains secteurs: le vaccin contre le tétanos et le vaccin contre l'hépatite B.
- Remboursement et distribution des vaccins
  - Remboursement INAMI: un remboursement est prévu par l'INAMI pour certains vaccins, parfois limité à certains groupes spécifiques (cliquez sur le symbole **b**<sup>1</sup> sur pour afficher les modalités de remboursement).
  - Vaccins distribués par les communautés.
    - Les vaccins pour la vaccination de base des nourrissons, enfants et adolescents (*voir Tableau 12a. dans 12.1.*) sont distribués gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles et par la Communauté flamande, à l'exception du vaccin contre le rotavirus. Un certain nombre de vaccins sont également mis gratuitement à disposition pour les vaccinations de rattrapage chez les enfants et adolescents. Pour plus d'infos sur les vaccins fournis gratuitement par les communautés, et sur les groupes cibles, voir le site Web de la *Communauté française* ou de la *Communauté flamande*.
    - Un certain nombre de vaccins sont distribués gratuitement par les mêmes circuits pour la vaccination de certains groupes cibles d'adultes: *voir Tableau 12b. dans 12.1.*
  - Remboursement dans le cadre de voyages: les vaccins utilisés dans le cadre de la médecine des voyages ne sont pas remboursés, sauf le vaccin contre la rage.
  - Certains vaccins sont entièrement remboursés dans les professions à risque par l'Agence fédérale des risques professionnels. Pour plus de détails, *voir site Web Fedris*.
  - L'administration du vaccin contre la fièvre jaune est réservée aux médecins des centres agréés (*voir Wanda for doctors (Travel clinics / yellow fever vaccination centres)*).
- Plusieurs organisations en Belgique publient des avis et des informations utiles sur les vaccinations.
  - Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS): [www.health.belgium/fr/vaccination](http://www.health.belgium/fr/vaccination). Le CSS fournit des recommandations en matière de vaccination, fondées sur des arguments médicaux et épidémiologiques. Le CSS ne prend pas en compte le coût de la vaccination et ne fait donc pas d'analyse coût-bénéfice. Dans chaque chapitre du Répertoire dédié aux vaccins, vous trouverez un



résumé de l'avis du CSS. Dans sa rubrique "Positionnement", le CBIP fournit des informations complémentaires concernant le niveau de preuve, le bénéfice auquel on peut s'attendre dans certains groupes ou le rapport bénéfice/risque.

- L'Institut de Médecine Tropicale, qui formule notamment des recommandations sur la vaccination des voyageurs: *Wanda for doctors* (informations en anglais uniquement) et *Wanda for travellers* (informations en français, en néerlandais et en anglais).
- Le programme de vaccination en Fédération Wallonie-Bruxelles: pour les vaccinateurs: <https://www.e-vax.be>; pour le public: [www.vaccination-info.be](http://www.vaccination-info.be)
- Le département "Zorg" de la Flandre: pour les vaccinateurs: *Infectieziekten en vaccinaties & Vaccinaties* [www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinaties](http://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinaties) et [www.vaccinet.be](http://www.vaccinet.be); pour le public: [www.laatjevaccineren.be](http://www.laatjevaccineren.be)

## Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques graves à l'un des constituants (*voir la rubrique "Précautions particulières"*).
- Pour les **vaccins vivants atténués**, aussi :
  - grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, *voir rubrique "Grossesse et allaitement"* dans 12.1.)
  - immunodéficience et immunosuppression (*voir rubrique "Précautions particulières"* dans 12.1.).

## Effets indésirables

- Fréquent: fièvre et érythème ou induration au site d'injection pouvant persister quelques jours.
- Rare: réactions allergiques allant jusqu'à l'anaphylaxie.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
  - Les **vaccins non vivants** peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
  - Il est préférable de ne **pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant (par exemple, la vaccination contre la fièvre jaune dans les zones à haut risque). **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
  - Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois [*Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*]. Pour l'inflximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'inflximab du nourrisson sont indétectables.
  - Quelques vaccinations sont explicitement recommandées par le Conseil Supérieur de la Santé pendant la grossesse (*Avis CSS 8754, 2020*):
    - la vaccination contre l'influenza quel que soit le trimestre de la grossesse (*voir 12.1.1.5*);
    - la vaccination contre la coqueluche à chaque grossesse chez toutes les femmes entre la 24 et la 32 semaine de la grossesse [*voir 12.1.2.3*];
    - la vaccination contre la COVID-19, quel que soit le trimestre de grossesse, en utilisant un vaccin à ARNm (*voir Avis CSS 9622, 2021, et 12.1.1.16*);
    - la primovaccination contre le tétanos, en l'absence de vaccination antérieure (*voir 12.1.2.1*).
- **Allaitement**
  - Les **vaccins non vivants** peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.
  - **Vaccins vivants atténués**



- Lorsque la mère n'a pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole, elle peut être vaccinée avec le **vaccin rougeole-rubéole-oreillons** pendant la période d'allaitement (y compris juste après l'accouchement). Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle.
- Il est préférable d'**éviter** la vaccination par le **vaccin contre la fièvre jaune** pendant l'allaitement, ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à deux semaines après l'administration du vaccin, en particulier chez les nourrissons de moins de 9 mois. En cas de voyage vers une zone endémique, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au niveau individuel (*voir 12.1.1.13*).
- Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

## Interactions

- Différents vaccins peuvent être administrés simultanément, mais de préférence en des sites d'injection distincts (pour permettre la surveillance des réactions locales). Les vaccins vivants doivent être administrés soit simultanément (mais sur un membre différent), soit à un intervalle d'au moins 4 semaines, en raison d'une éventuelle interférence négative sur la réponse immunitaire. Selon les experts, le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons sont préférentiellement administrés à un intervalle d'au moins 4 semaines (si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent).
- La prise d'immunoglobulines au cours des trois derniers mois peut affecter la réponse aux vaccins vivants atténués. La vaccination devra parfois être différée.

## Précautions particulières

- La plupart des vaccins et solvants éventuels doivent être conservés entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière. Certains vaccins contre la COVID doivent être conservés congelés, avec des exigences strictes sur la façon de les transporter ou de les décongeler. Une conservation non optimale peut réduire l'immunogénicité. Le délai entre la reconstitution et l'administration doit être aussi court que possible.
- En cas de maladie aiguë ou d'épisode fébrile (> 38,5° C), la vaccination est généralement reportée, même s'il n'est pas prouvé qu'il existe un risque supplémentaire ou une diminution de l'efficacité.
- **Allergie et vaccinations**
  - Le terrain atopique ne constitue pas en soi une contre-indication à la vaccination.
  - **Seul un antécédent de réaction anaphylactique lors d'une administration précédente du vaccin ou à l'un des composants du vaccin, constitue une contre-indication à la vaccination.**
  - Par mesure de sécurité, les patients seront surveillés pendant 15 minutes après la vaccination en ambulatoire. Les personnes à risque accru mais sans antécédents d'anaphylaxie seront vaccinées de préférence en milieu hospitalier.
  - Concernant la prévention et la prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants et des adultes, voir "*Traitement des réactions anaphylactiques*" dans *Intro.7.3., Folia d'avril 2013* et *Folia d'avril 2014* et l'avis du Conseil Supérieur de la Santé "Prévention et prise en charge du choc anaphylactique après vaccination des enfants" (*CSS 8802, 2012*).
  - Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cellules d'œufs de poulet embryonnés peuvent contenir des **protéines d'œuf de poulet**: ceci est signalé dans le Répertoire sous les spécialités concernées (vaccin contre la fièvre jaune, vaccins contre l'influenza). Les personnes allergiques aux œufs peuvent toutefois être vaccinées en toute sécurité avec le vaccin contre la grippe, les protéines n'étant présentes qu'en très faibles quantités. Chez les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux œufs, il est toutefois recommandé d'effectuer la vaccination en milieu hospitalier. Pour le vaccin contre la fièvre jaune, la vaccination en milieu hospitalier est recommandée en cas d'allergie confirmée aux œufs. Les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des cultures de fibroblastes de poulet (p. ex. les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) contiennent des quantités négligeables de protéines d'œuf de poulet, ne provoquant pas de réactions



anaphylactiques; c'est pourquoi la présence de protéines d'œuf de poulet n'est pas mentionnée au niveau de ces vaccins.

- De nombreux vaccins contiennent des **traces d'antibiotiques** (gentamicine, kanamycine, néomycine, polymyxine B ou streptomycine). Certains vaccins contiennent aussi de la gélatine ou de la levure, ou du latex au niveau du protecteur d'aiguille ou du piston. Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques. Leur présence est signalée dans le Répertoire sous les spécialités concernées.
- Certains **additifs tels que les adjuvants et l'aluminium** peuvent parfois entraîner des réactions locales sévères, mais il ne s'agit pas de réactions allergiques. La présence de ces additifs est signalée dans le Répertoire sous les spécialités concernées.
- **Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination**
  - Voir l'avis du Conseil Supérieur de la santé (*Avis 9158, 2019*). Quelques aspects importants de cet avis ont été abordés dans les *Folia de mars 2021*. La décision de vacciner ces patients et toutes les modalités à ce sujet relèvent souvent du domaine du spécialiste.
  - Les immunosuppresseurs (notamment les corticostéroïdes à haute dose) peuvent entraîner une diminution de la réponse immunitaire.
  - Effectuer de préférence et si possible les vaccinations avant le début de l'immunosuppression: vaccins vivants atténués, au moins 4 semaines avant; vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant.
  - Vaccins vivants atténués
    - La vaccination avec des vaccins vivants atténués est contre-indiquée chez les patients atteints d'immunodéficience ou sous immunosuppression (notamment hypo- ou agammaglobulinémie, leucémie ou lymphome; traitement par des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes à doses élevées ( $\geq 10$  mg de prednisone ou équivalent) pendant  $\geq 14$  jours, des antitumoraux ou radiothérapie étendue; infection VIH non contrôlée): il existe un risque de réplication du virus vaccinal, avec risque d'infection invasive.
    - Après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, il faut attendre plusieurs semaines à plusieurs mois avant d'administrer un vaccin vivant atténué. L'intervalle à respecter dépendra de la demi-vie du médicament et de la durée de l'effet immunosuppresseur: voir l'*Avis du CSS* pour plus de détails.
  - Vaccins non vivants: la vaccination avec des vaccins non vivants est sûre, mais la réponse immunitaire peut être réduite.
  - Rien ne prouve que les vaccinations soient un facteur d'aggravation des maladies immunitaires chroniques ou un facteur déclenchant d'exacerbations. Par précaution, il est recommandé de ne pas vacciner, si possible, pendant la phase aiguë d'une exacerbation de maladie immunitaire chronique.
- Il n'existe aucune preuve d'une relation causale entre la vaccination et l'apparition d'une sclérose en plaques. Les données actuelles ne montrent pas non plus d'effet de la vaccination sur la survenue d'une nouvelle poussée.
- Dans de nombreuses études scientifiques réalisées, aucun argument n'est trouvé en faveur d'un lien de causalité entre la vaccination et l'autisme.

## Administration et posologie

- Le calendrier vaccinal de base des nourrissons, des enfants et des adolescents, est présenté dans le *Tableau 12a*.
- En cas de vaccination incomplète ou si aucune vaccination n'a été effectuée, des vaccinations de rattrapage sont généralement possibles et souhaitables; voir la fiche "Vaccination de rattrapage" du Conseil Supérieur de la Santé, *Avis 9111 (2013)*.
- En principe, un schéma de vaccination incomplet ne doit pas être repris depuis le début. Le schéma peut être poursuivi en reprenant la série de vaccinations là où le schéma avait été arrêté, quel que soit le temps écoulé depuis la dernière dose administrée.
- Pour obtenir une réponse immunitaire suffisante au vaccin, il est essentiel de bien respecter les intervalles indiqués et l'âge minimum.



- Voie d'administration
  - Les vaccins injectables sont en principe administrés par voie intramusculaire; certains vaccins peuvent aussi être administrés par voie sous-cutanée. Le vaccin contre la tuberculose est administré par voie intradermique, et il existe aussi un schéma de vaccination par voie intradermique pour le vaccin contre la rage. En principe, les vaccins contenant de l'aluminium ou certains autres adjuvants ne devraient pas être administrés par voie sous-cutanée.
  - Chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par des anticoagulants), l'administration par voie intramusculaire est souvent évitée (risque d'hématomes), et certains vaccins peuvent être administrés par voie sous-cutanée. Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge  $\geq 23$  ou diamètre  $\leq 0,6$  mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).
  - L'administration intravasculaire doit absolument être évitée.
- Site d'injection
  - L'injection intramusculaire chez les enfants de moins d'un an se fait de préférence au niveau de la face antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes, elle se fait de préférence dans le haut du bras (muscle deltoïde).
  - L'injection sous-cutanée chez les enfants de moins d'un an se fait habituellement au niveau de la cuisse. Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes, elle se fait de préférence au niveau de la face dorsale du bras, en particulier dans la région tricipitale.

### 12.1.1. Vaccins antiviraux

Les vaccins antiviraux contiennent des virus vivants (atténués), des virus inactivés, des antigènes extraits de virus ou obtenus par génie génétique, ou le code génétique de fabrication de l'antigène viral.

#### 12.1.1.1. Vaccin contre la poliomyélite

Le vaccin disponible est un vaccin inactivé injectable contenant des antigènes des 3 types de poliovirus (type 1, 2 et 3).

Il existe également des vaccins combinés contenant les antigènes des 3 types de poliovirus: voir chapitres 12.1.3.4., 12.1.3.5., 12.1.3.6. et 12.1.3.7.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination contre la poliomyélite avant l'âge de 18 mois est la seule vaccination obligatoire en Belgique. La vaccination systématique a pour but d'éradiquer la poliomyélite.
- Chez les immigrants et les réfugiés provenant de zones à risque et chez les voyageurs se rendant dans des zones à risque, la vaccination contre la polio est recommandée dans certains cas (voir rubrique "Administration et posologie").
- Distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
  - Imovax Polio® est mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande pour la primovaccination des enfants qui ne peuvent pas être vaccinés avec le vaccin combiné recommandé dans le calendrier vaccinal de base: voir tableau 12a. En Fédération Wallonie-Bruxelles, depuis le 1 septembre 2023, le vaccin Imovax Polio® est seulement mis à disposition gratuitement dans le cadre des consultations de l'ONE.
  - En Communauté flamande, Imovax Polio® est également mis à disposition gratuitement pour les demandeurs d'asile et aux personnes provenant de pays où circule le virus de la poliomyélite (voir tableau 12b).



## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la poliomyélite fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

### Indications (synthèse du RCP)

- Imovax Polio®: immunisation active contre la polio chez les nourrissons, les enfants et les adultes (primovaccination et rappels).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence polio, voir
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.6.
  - 12.1.3.7.

### Contre-indications

- Voir 12.1.

### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

### Effets indésirables

- Voir 12.1.
- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [voir *Folia de juillet 2012*].

### Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

### Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants avant l'âge de 5 mois
  - Primovaccination des enfants (en utilisant le vaccin hexavalent, à partir de l'âge de 8 semaines, 4 doses au total): voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
  - Primovaccination des enfants par le vaccin contre la polio uniquement (à partir de l'âge de 8 semaines, trois doses au total): les deux premières doses avec un intervalle de 8 semaines pendant la première année de vie; la troisième dose dans la deuxième année de vie (avant l'âge de 18 mois), au moins 6 mois après la deuxième dose.
  - Une injection de rappel est indiquée à l'âge de 5 à 7 ans.
- Primovaccination des enfants dès l'âge de 5 mois: un schéma vaccinal de rattrapage doit être appliqué: voir Avis CSS Vaccination de rattrapage (*Avis 9111, 2013*).
- Vaccination contre la poliomyélite chez les adolescents et les adultes ayant récemment émigré d'une région à risque ou voyageant vers des zones à risques:
  - Pour plus d'infos concernant les voyageurs se rendant dans des zones à risque (Afrique, Asie): voir *Wanda for doctors (Polio)*.
  - En cas de vaccination antérieure complète, une seule dose supplémentaire (éventuellement d'un vaccin combiné), à partir de l'âge de 16 ans et au moins 10 ans après la dernière dose, confère une protection à vie.
  - Si la vaccination de base n'a pas été faite ou si le statut vaccinal n'est pas connu, le schéma complet



doit être effectué: 2 vaccinations à 8 semaines d'intervalle, suivies d'une troisième vaccination 6 mois plus tard.

- En cas de vaccination de base incomplète: administrer dose(s) supplémentaire(s) de façon à avoir administré au total 3 doses (quelle que soit la date d'administration de la ou des premières doses).

### 12.1.1.2. Vaccin contre la rougeole

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Le vaccin monovalent contre la rougeole n'est plus commercialisé en Belgique.

Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination systématique des nourrissons et enfants a pour but d'éradiquer la rougeole.
- La vaccination contre la rougeole vise à prévenir les complications graves liées à la rougeole telles que l'encéphalite (1 cas sur 1.000) et les surinfections bactériennes (otite, pneumonie).
- Deux doses du vaccin confèrent chez plus de 95% des personnes vaccinées une protection prolongée (probablement à vie) contre la rougeole.
- Pour enrayer les épidémies de rougeole, il faut atteindre un taux de vaccination très élevé (> 95% de la population), ce qui est seulement possible avec une vaccination de base de 2 doses.
- Pour la primovaccination des enfants, la première dose est prévue à l'âge de 12 mois. Parfois, des enfants âgés de 6 à 12 mois sont déjà vaccinés "provisoirement"; c'est le cas lors d'une épidémie de rougeole, chez des enfants qui vivent en institution ou qui ont un risque élevé de contamination (p.ex. en cas de voyage dans un pays où la rougeole est endémique) ou de complications (p.ex. chez des enfants atteints de mucoviscidose, maladies cardiaques). Chez ces enfants, une vaccination complète doit encore être effectuée à partir de l'âge de 12 mois (voir rubrique "Administration et posologie").
- Chez les adultes nés après 1970 qui n'ont jamais eu la rougeole et qui n'ont pas été (complètement) vaccinés contre la rougeole, la vaccination contre la rougeole est recommandée [Avis CSS 9111 - Vaccination de rattrapage]. La rougeole étant endémique en Belgique avant 1970, les personnes nées avant cette date sont considérées comme immunisées.
- Prophylaxie post-exposition: chez les personnes qui n'ont pas été (complètement) vaccinées contre la rougeole et qui sont en contact avec une personne contaminée, la vaccination dans les 72 heures peut offrir une protection partielle.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, voir 12.1.3.1.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, voir 12.1.3.2.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéficient si la personne vaccinée développe un rash après la vaccination [Conseil Supérieur de la santé, avis 9158 (2019) patients ID et vaccination].
- Voyages (voir Folia de mai 2019 et Wanda for doctors (Measles, mumps, rubella)):
  - Il est important de vérifier et de compléter l'état de vaccination contre la rougeole, surtout en cas de voyage dans des zones à risque.
  - Enfants qui se rendent dans un pays à haut risque [voir Wanda for doctors (Measles vaccination – early administration)]:
    - enfants de moins de 12 mois: une vaccination précoce est recommandée (suivie de la vaccination de base classique complète);
    - enfants dès l'âge de 12 mois: il est recommandé d'administrer la deuxième dose avant le départ en voyage, même si c'est plus tôt que prévu dans le calendrier vaccinal de base.

#### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rougeole fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).



## Indications (synthèse du RCP)

- Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

## Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.3.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.3.1.

### 12.1.1.3. Vaccin contre les oreillons

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Le vaccin monovalent contre les oreillons n'est plus commercialisé en Belgique.

Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- La vaccination contre les oreillons a pour objectif d'éviter des complications telles que la pancréatite, la méningite, la surdité (parfois définitive), l'orchite postpubertaire (avec un faible risque de stérilité définitive) et l'ovarite.
- Le composant oreillons du vaccin rougeole-rubéole-oreillons est le moins efficace des trois composants. L'affinité des anticorps générés n'est pas aussi élevée pour toutes les souches du virus des oreillons, et la protection diminue légèrement avec le temps. Selon certaines données, une vaccination de base complète permet d'obtenir une immunité adéquate contre les oreillons chez 80 à 90% seulement des personnes vaccinées. Un taux élevé de couverture vaccinale (90 à 92%) avec deux vaccinations est nécessaire pour empêcher la circulation des oreillons au sein d'une population où les contacts entre individus sont fréquents.
- La vaccination après une exposition naturelle au virus des oreillons n'offre pas de protection supplémentaire.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, voir 12.1.3.1.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, voir 12.1.3.2.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre les oreillons fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

## Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.3.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.3.1.

### 12.1.1.4. Vaccin contre la rubéole

Vaccin à base de virus vivants atténués.

Le vaccin monovalent contre la rubéole n'est plus commercialisé en Belgique.



Les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle sont abordés aux points 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- La vaccination systématique des nourrissons et enfants a pour but d'éradiquer la rubéole.
- La vaccination contre la rubéole vise à prévenir les malformations congénitales et les retards de développement survenant chez les enfants nés de mères infectées au cours des trois premiers mois de leur grossesse (syndrome de rubéole congénitale).
- La détermination systématique du taux d'anticorps (IgG) ne se justifie que chez les femmes ayant un désir de grossesse. La vaccination est recommandée chez les femmes souhaitant une grossesse et qui n'ont pas été vaccinées et n'ont pas d'anticorps contre la rubéole [Avis CSS 9111 – Vaccination de rattrapage]. La vaccination contre la rubéole est aussi recommandée immédiatement après l'accouchement chez les femmes ne possédant pas d'anticorps contre la rubéole; cette vaccination peut se faire même en cas d'allaitement maternel (sauf si le nourrisson a une immunité réduite).
- Après la vaccination de base complète, une séroconversion est observée chez 98 à 100% des enfants.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons, voir 12.1.3.1.
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, voir 12.1.3.2.
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la rubéole fait partie du calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).
- La vaccination est recommandée chez les adultes n'ayant pas été vaccinés pendant l'enfance, en particulier chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas d'anticorps contre la rubéole. L'anamnèse relative à une éventuelle rubéole antérieure ne suffit pas [Avis CSS 9111 – Vaccination de rattrapage].

## Indications (synthèse du RCP)

- Voir 12.1.3.1. et 12.1.3.2.

## Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.3.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.3.1.

### 12.1.1.5. Vaccin contre l'influenza

Pour la saison 2023-2024, les vaccins antigrippaux tétravalents (c'est-à-dire avec deux composantes du virus de l'influenza A et deux composantes du virus de l'influenza B) suivants sont disponibles:

Ce sont tous des vaccins injectables « inactivés ».

Les vaccins contre l'influenza contiennent les deux glycoprotéines membranaires des virus influenza A et influenza B: l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Chez l'homme, on connaît pour l'influenza A trois sous-types principaux de l'antigène H (H, H et H) et deux sous-types de l'antigène N (N et N). Les variations subies par les antigènes H et/ou N sont radicales (*shift*), ou plus fréquemment, mineures (*drift*).

La composition des vaccins est adaptée chaque année conformément aux prescriptions de l'Organisation Mondiale de la Santé. La liste des vaccins adaptés à la prochaine saison hivernale est publiée chaque année dans les Folia d'août.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.



- Pour une discussion des vaccins et des médicaments contre l'influenza, voir l'article annuel dans les Folia d'août ou de septembre.
- Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande fortement la vaccination systématique de certains groupes cibles prioritaires. Il s'agit principalement des personnes à risque accru de complications: par exemple les personnes présentant une pathologie sous-jacente, les personnes immunodéficientes, les femmes enceintes, les personnes de 65 ans et plus: voir les rubriques "Avis du Conseil Supérieur de la santé" et "Grossesse et allaitement". La définition des groupes à risque par les autorités sanitaires se fonde essentiellement sur un consensus, faisant souvent intervenir des considérations pragmatiques.
- Les vaccins antigrippaux actuellement disponibles confèrent une protection partielle contre le risque d'infection grippale (par exemple, dans une méta-analyse, ce risque passe de 6% à 2,4% chez les personnes âgées vaccinées). Globalement, leur effet est modeste, surtout au cours des saisons où la composition vaccinale n'est pas en adéquation suffisante avec les virus influenza circulants. Leur impact sur la morbidité et la mortalité reste incertain en raison de la qualité limitée des données disponibles [Voir Folia d'août 2020 et le guideline WOREL "Prévention de l'influenza en médecine générale", 2018].
- Selon le RCP, le vaccin à haute dose ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 60 ans. Les données disponibles montrent un bénéfice limité, en termes de survenue de grippe symptomatique, avec le vaccin à haute dose, par rapport aux vaccins à dose standard. À ce stade, la question de savoir si ce bénéfice se traduit par une baisse du risque de complications sévères de la grippe reste ouverte, par manque d'études solides et convaincantes. Le vaccin à haute dose expose à davantage d'effets indésirables et coûte plus cher que les vaccins à dose standard (tant pour le patient que pour la communauté). [Voir Folia de mars 2022 et Folia d'août 2022].
- Le Conseil Supérieur de la santé ne marque pas dans son avis de préférence pour un vaccin antigrippal particulier.
- Il est généralement admis qu'une bonne hygiène des mains, de la toux et des éternuements est importante pour limiter la propagation du virus de l'influenza, mais ceci est très peu documenté. Les données concernant le port d'un masque buccal ne sont pas univoques.
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024]
  - Les vaccins à dose standard sont remboursés (en catégorie b) notamment pour les personnes à haut risque de complications pour lesquelles le CSS recommande fortement la vaccination, et pour les personnes âgées de 50 à 65 ans en bonne santé pour lesquelles le CSS recommande la vaccination sur une base individuelle (cliquer sur le symbole **b**<sup>1</sup> au niveau de la spécialité).
  - Le vaccin à haute dose n'est remboursé (en catégorie b) que lorsqu'il est prescrit par un médecin et utilisé, soit chez des personnes ≥ 65 ans séjournant dans un établissement de soins résidentiels (par exemple des maisons de repos et de soins, des centres de convalescence) ou dans un autre type d'institution (cliquer sur le symbole **b**<sup>1</sup> au niveau de la spécialité), soit chez des personnes ≥ 75 ans qui ne résident pas dans un établissement (de soins).
  - Pour les vaccins à dose standard, la mention « Tiers payant applicable » est suffisante pour obtenir le remboursement.
  - Dans la Communauté flamande, les vaccins contre la grippe sont mis à disposition gratuitement pour les résidents d'établissements de soins agréés (voir Tableau 12b).
- Si le médecin indique sur l'ordonnance "vaccin antigrippal" au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien peut délivrer l'un des trois vaccins à dose standard (α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra®); ceci ne s'applique pas au vaccin haute dose (Efluelda®) [communication avec l'INAMI]. Comme c'était le cas pour les saisons précédentes, les pharmaciens sont autorisés à prescrire un vaccin contre la grippe pour la saison 2023-2024.
- L'oseltamivir et le baloxavir, qui n'ont qu'une place très limitée dans la prévention et le traitement de la grippe (voir 11.4.2.), ne changent rien aux recommandations concernant la vaccination.



## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Avis du CSS pour la saison 2023-2024: *Avis 9767 (juin 2023)*.
- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande fortement la vaccination des groupes suivants (même priorité pour les 3 groupes):
  - Groupe 1: personnes à risque accru de complications liées à la grippe (“personnes à haut risque”), à savoir:
    - tout patient à partir de l'âge de 6 mois présentant
      - une affection chronique (même stabilisée) d'origine pulmonaire (incluant l'asthme sévère), cardiaque (excepté l'hypertension), hépatique ou rénale,
      - une affection métabolique (incluant le diabète)
      - une affection neuromusculaire
      - des troubles immunitaires (naturels ou induits)
      - toute personne avec un IMC  $\geq$  40 [N.D.L.R.: auparavant : IMC > 35]
    - toute personne de 65 ans et plus;
    - les personnes résidant dans une institution;
    - toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse [voir aussi *Folia d'août 2018* sur ce sujet];
    - tous les enfants de 6 mois à 18 ans sous thérapie à l'acide acétylsalicylique au long cours.
  - Groupe 2: personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors institutions de soins [voir aussi *Folia d'août 2017*]. Pour une description de ce groupe, voir *l'avis du CSS à la page 10*.
  - Groupe 3: personnes vivant sous le même toit (stratégie de vaccination “cocoon”) que
    - des personnes à risque du groupe 1;
    - des enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas été vaccinée contre la grippe pendant la grossesse [N.D.L.R.: auparavant: *enfants de moins de 6 mois*].
- Le CSS ne recommande pas la vaccination systématique des adultes en bonne santé âgés de 18 à 65 ans. Le CSS se réfère au *guide de pratique clinique d'ebpracticenet « Prévention de l'influenza en médecine générale - Mise à jour (2018) »*. Le CSS recommande de ne vacciner les personnes âgées de 50 à 65 ans, en dehors des groupes cibles susmentionnés, que “sur une base individuelle”, avec une attention particulière pour des facteurs tels que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et/ou la surcharge pondérale (IMC  $\geq$  25).

## Indications (synthèse du RCP)

- Vaccins antigrippaux à dose standard: immunisation active contre la grippe causée par le virus influenza chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois.
- Vaccin antigrippal à haute dose: immunisation active contre la grippe causée par le virus influenza chez les personnes de 60 ans et plus.

## Contre-indications

- Voir 12.1.

## Effets indésirables

- Fièvre, céphalées, myalgies.
- Réactions allergiques telles qu'urticaire, rash.
- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Avec le vaccin à haute dose, les effets locaux et systémiques (douleurs musculaires, malaise, céphalées) sont un peu plus fréquents qu'avec les vaccins à dose standard.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse**



- Voir 12.1. et Folia de novembre 2013, Folia d'août 2018 et Folia d'août 2021.
- La vaccination contre l'influenza est recommandée explicitement par le Conseil Supérieur de la Santé pour toutes les femmes qui sont enceintes au moment de la saison grippale.
- Les données disponibles ne montrent aucun risque de la vaccination (quel que soit le trimestre) pour l'enfant à naître.
- L'ampleur des bénéfices pour la santé de la vaccination chez la femme enceinte en bonne santé est incertaine, mais le risque de complications de la grippe chez la femme enceinte serait plus élevé que dans la population générale. Lorsque la femme est vaccinée en période de grossesse, l'enfant naît avec des anticorps contre l'influenza, ce qui confère une protection partielle au cours des premiers mois de vie.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le CSS recommande de commencer la vaccination contre la grippe à partir de la mi-octobre.
- Les vaccins contre l'influenza sont de préférence administrés par voie intramusculaire. Efluelda® peut éventuellement être administré par voie sous-cutanée. Pour Influvac Tetra® et Vaxigrip Tetra®, l'administration par voie sous-cutanée est à envisager selon les RCP, chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge  $\geq 23$  ou diamètre  $\leq 0,6$  mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).
- Chez les enfants de moins de 6 mois, la vaccination contre l'influenza n'est pas recommandée en raison de la faible réponse immunitaire. Ils peuvent être partiellement protégés en vaccinant la mère pendant la grossesse (voir la rubrique "Grossesse et allaitement").
- Une seule dose suffit. Ce n'est que chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant jamais été vaccinés auparavant et chez lesquels la vaccination est indiquée (voir la rubrique "Positionnement"), que deux injections à au moins un mois d'intervalle sont recommandées (la deuxième injection de préférence avant décembre).
- Les vaccins à dose standard ( $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra® et Influvac Tetra®) peuvent tous trois être utilisés à partir de l'âge de 6 mois (RCP). Le vaccin à haute dose (Efluelda®) ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 60 ans (RCP).

### 12.1.1.5.1. Vaccins hiver 2023-2024

Voir Folia de septembre 2023.

### 12.1.1.6. Vaccin contre l'hépatite A

Le vaccin contre l'hépatite A est constitué de virus inactivés.

Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est discuté en 12.1.3.8.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre l'hépatite A dans certains groupes à risque, par exemple certains voyageurs (voir plus loin), les personnes exposées professionnellement aux eaux usées et aux fèces, et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes [voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"].
- Prophylaxie post-exposition : la vaccination dans les 2 semaines qui suivent le contact avec un cas index



peut conférer une protection. Pour les recommandations en Wallonie et à Bruxelles, voir la *fiche MATRA*; pour les recommandations en Flandre, voir *Richtlijn Infectieziektebestrijding Vlaanderen – hepatitis A*. Le vaccin entraîne très rapidement la production d'anticorps et le temps d'incubation de l'hépatite A est assez long. Pour cette indication, le vaccin combiné contient une quantité trop faible d'antigène du virus de l'hépatite A.

- L'immunité acquise après l'administration de deux doses du vaccin monovalent persiste pendant au moins 25 ans. La première dose du vaccin monovalent donne déjà une protection temporaire (de presque 100% pendant 1 an).
- Une infection par le virus de l'hépatite A confère une immunité à vie, et en présence d'anticorps contre l'hépatite A, il est inutile de vacciner. Chez les personnes élevées en zone endémique et chez les personnes nées avant 1950, il peut être utile de déterminer le taux d'anticorps avant de vacciner [*Wanda for doctors (Hepatitis A)*].
- Pour le positionnement du vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B, voir 12.1.3.8.
- Voyages: la vaccination est fortement recommandée lors de voyages vers des régions à risque [*voir rubrique "Administration et posologie", Folia de mai 2019 et Wanda for doctors (Hepatitis A)*].
- Remboursement [situation au 01/01/2024]
  - Le vaccin contre l'hépatite A est remboursé par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection [*voir site Web Fedris*].

### **Avis du Conseil Supérieur de la Santé**

- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination des groupes suivants (Avis 8815, 2013, adultes, cliquez *ici*).
  - Voyageurs vers des régions endémiques.
  - Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.
  - Candidats à une greffe hépatique.
  - Patients atteints d'une affection hépatique chronique (notamment les patients atteints d'hépatite B ou d'hépatite C).
  - Patients hémophiles.
  - Personnes en contact avec un patient atteint d'hépatite A.
  - Personnel et résidents d'institutions pour personnes atteintes d'un retard mental.
  - Enfants et adolescents d'immigrés se rendant dans leur pays d'origine si l'hépatite A y est endémique [*voir Folia d'avril 2009*].
  - Personnes actives dans la chaîne alimentaire.
  - Personnes en contact étroit avec un enfant adopté récemment provenant d'un pays où l'hépatite A est endémique.

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Immunisation active contre l'hépatite A:
  - à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à l'âge de 15 ans (Havrix Junior®)
  - à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à l'âge de 17 ans (Vaqta Junior®)
  - à partir de l'âge de 16 ans (Avaxim®, Havrix®)
  - à partir de l'âge de 18 ans (Vaqta®).

### **Contre-indications**

- Voir 12.1.

### **Effets indésirables**

- Voir 12.1.



## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Deux injections, avec un intervalle de 6 à 12 mois (Havrix®), de 6 à 18 mois (Vaqta®) ou de 6 à 36 mois (Avaxim®). Les schémas inachevés sont complétés en reprenant là où ils ont été arrêtés (voir 12.1.).
- Voyages: la première injection du vaccin contre l'hépatite A doit se faire en principe au moins deux semaines avant le départ, mais la vaccination juste avant le départ reste justifiée, le schéma étant alors complété ultérieurement.
- Les vaccins contre l'hépatite A sont administrés de préférence par voie intramusculaire. L'administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants) (voir 12.1.). Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge  $\geq 23$  ou diamètre  $\leq 0,6$  mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).

### 12.1.1.7. Vaccin contre l'hépatite B

Ce vaccin est constitué de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs), obtenu par génie génétique.

Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est discuté en 12.1.3.8.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination contre l'hépatite B est incluse dans le calendrier vaccinal de base depuis 1999.
- Chez les **enfants et les adolescents** qui ont été correctement vaccinés, plus de 95% répondent bien au vaccin, et un contrôle du taux d'anticorps ou une vaccination de rappel ne sont dès lors pas recommandés. On estime qu'ils sont protégés à vie.
- **Adultes**
  - On estime que la plupart des adultes ayant reçu une vaccination complète et correctement réalisée sont protégés à vie contre la maladie et le portage chronique.
  - Dans certains groupes à haut risque (par exemple, patients immunodéprimés, travailleurs de la santé, patients en insuffisance rénale sévère, en particulier les patients sous dialyse rénale chronique), un contrôle du taux d'anticorps (anti-HBs) peut être envisagé **1 à 3 mois après la primovaccination complète**. La prise en charge des personnes dont le taux d'anticorps est inférieur à 10 UI/litre nécessite l'avis d'un spécialiste.
  - Si un taux d'anticorps  $< 10$ UI/litre est constaté **longtemps après une primovaccination complète et correctement réalisée** (par exemple au moment de commencer un métier à risque ou une formation en soins de santé), il faut administrer 1 dose du vaccin puis déterminer le taux d'anticorps (anti-HBs) après 1 à 3 mois. Si le taux a augmenté et dépasse 10UI/litre, le sujet est considéré comme protégé à vie et aucune autre action n'est requise (le taux doit être bien documenté). Si le taux reste inférieur à 10 UI/litre, un rappel de vaccination est recommandé (voir rubrique "Administration et posologie"), après avoir exclu une infection chronique (portage de l'Ag HBs).
- Pour le positionnement du vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B, voir 12.1.3.8.



- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
  - Les vaccins contre l'hépatite B sont remboursés (en catégorie B) par l'INAMI dans certaines tranches d'âge et certains groupes à risque (cliquer sur le symbole **b**<sup>†</sup> au niveau de la spécialité), et par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection (voir *site Web Fedris*).
  - Engerix-B 20<sup>®</sup> est mis à disposition gratuitement par les communautés pour les jeunes qui n'ont pas été vaccinés contre l'hépatite B étant nourrisson: voir *Tableau 12a*).
- Voyages: la vaccination est recommandée lors de voyages vers des régions à risque et pour les voyageurs ayant des comportements à risque [voir *Folia de mai 2019 et Wanda for doctors (Hepatitis B)*].

### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons et les enfants dans le cadre du calendrier vaccinal de base: voir *Tableau 12a. dans 12.1*.
- Le CSS recommande la vaccination contre l'hépatite B chez les adultes qui appartiennent à certains groupes à risque: voir *Avis 8816, 2013, adultes*. Il s'agit de:
  - certaines catégories de patients (tels que patients hémophiles et patients en hémodialyse)
  - certaines catégories de travailleurs, notamment le personnel médical et paramédical (voir *site Web Fedris*)
  - certains voyageurs, selon la destination (voir rubrique "Positionnement")
  - certains groupes à risque: hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), prostitué(e)s, toxicomanes, patients ayant reçu un diagnostic d'infection sexuellement transmissible, personnes ayant plusieurs partenaires sexuels, personnes atteintes de troubles hépatiques chroniques (qui ne sont pas dus à l'hépatite B), personnes diabétiques de type 1 ou 2.

### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'hépatite B
  - à partir de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans (Engerix B Junior<sup>®</sup>)
  - à partir de l'âge de 16 ans (Engerix B<sup>®</sup>, HBvaxpro 10 µg<sup>®</sup>)
  - à partir de l'âge de 15 ans chez les patients en insuffisance rénale (Fendrix<sup>®</sup>)
  - chez les adultes dialysés ou en attente de dialyse (HBvaxpro 40 µg<sup>®</sup>)
  - chez l'adulte (PreHevbri<sup>®</sup>).

### Contre-indications

- Voir 12.1.

### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

### Effets indésirables

- Réactions locales: fréquent.
- Symptômes généraux tels que fièvre (rare); apnée chez les enfants prématurés (rare).

### Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

### Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1*.



- Chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs, il convient d'administrer dans les 12 heures suivant la naissance, une dose du vaccin pédiatrique ainsi qu'une dose d'immunoglobulines contre l'hépatite B (*voir 12.2.2.*) en des sites distincts; à l'âge de 8 semaines, le schéma de primovaccination classique des nourrissons sera débuté.
- Primovaccination si pas de vaccination chez le nourrisson:
  - enfants jusqu'à 15 ans: 3 doses de la forme pédiatrique (schéma 0-1-6 mois);
  - schéma alternatif chez les jeunes adolescents (10 à 15 ans): 2 doses du vaccin pour adulte (schéma 0-6 mois);
  - adultes: 3 doses du vaccin pour adultes (schéma 0-1-6 mois).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, on utilise des doses plus élevées d'antigène HBs (Hbvaxpro® 40 µg: schéma 0-1-6 mois; Engerix-B® 2 x 20 µg: schéma 0-1-2-6 mois), ou bien le vaccin Fendrix® (20 µg: schéma 0-1-2-6 mois).
- Vaccination de rappel des groupes à haut risque (patients immunodéprimés, patients en insuffisance rénale sévère...) dont le taux d'anticorps < 10 UI/litre après primovaccination complète: avis spécialiste.
- Schémas vaccinaux des groupes professionnels éligibles à la vaccination contre l'hépatite B: voir les recommandations du *Fonds des maladies professionnelles (Fedris)*.
- Les vaccins contre l'hépatite B sont administrés de préférence par voie intramusculaire. Pour Engerix-B® et Hbvaxpro®, une administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge  $\geq 23$  ou diamètre  $\leq 0,6$  mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).

### 12.1.1.8. Vaccin contre la rage

Vaccin à base du virus inactivé.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), *voir 12.1.*
- En cas de morsure ou de griffure suspecte, il est essentiel de soigner la plaie rapidement en la nettoyant longuement avec beaucoup de savon, et en la rinçant abondamment.
- La rage symptomatique est toujours mortelle.
- La vaccination préventive contre la rage (**PrEP antirabique**) est un "amorçage" ("*priming*") du système immunitaire. La vaccination préventive n'est recommandée que pour certains voyageurs (*voir plus loin*) et pour des groupes professionnels spécifiques [*voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"*].
- En cas de risque potentiel (morsure ou griffure suspecte), une "prophylaxie post-exposition" (**PEP antirabique**) doit toujours être effectuée. Une personne à immunité normale ayant reçu une vaccination préventive nécessite moins de doses vaccinales, par rapport à une personne sans PrEP antérieure, et n'a pas besoin d'immunoglobulines antirabiques spécifiques (*voir Wanda for doctors (Post-exposure prophylaxis against rabies)*).
- L'Institut de Médecine Tropicale (IMT) est le centre d'expertise pour la rage en Belgique, et est compétent pour la "prophylaxie post-exposition" contre la rage (PEP antirabique) chez les personnes qui ont été potentiellement exposées au virus de la rage, par exemple après une morsure d'animal lors d'un voyage. Pour plus d'informations, voir *Wanda for doctors (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.
- Voyages: la vaccination préventive est recommandée lors de certains voyages vers des zones à haut risque, une prophylaxie post-exposition étant nécessaire en cas de risque potentiel de rage [*voir Folia de mai 2019 et Wanda for doctors: Rabies et Risk score for pre-exposure vaccination for travellers*].
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/01/2024].
  - Le vaccin contre la rage est remboursé (en catégorie b).



## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Pour consulter l'avis du CSS (Avis 9499, 2019), cliquez *ici*.
- La vaccination préventive est recommandée chez les personnes professionnellement exposées au virus (p.ex. gardes forestiers, personnes entrant en contact avec des chauves-souris, laborantins exposés au virus), et chez certains voyageurs dans des régions à risque.

## Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la rage (à tout âge).

## Contre-indications

- Voir 12.1.
- La rage symptomatique étant toujours une maladie mortelle, il n'existe aucune contre-indication à la prophylaxie antirabique après une exposition à haut risque, ou à une prophylaxie post-exposition chez un nourrisson, une femme enceinte ou une personne immunodéprimée.

## Effets indésirables

- Réactions locales, telles qu'érythème, douleur, œdème et induration au site d'injection.
- Fièvre, céphalées.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Schéma de vaccination préventive (PrEP antirabique): 2 injections i.m. à au moins 7 jours d'intervalle (3 doses en cas d'immunosuppression). Pour plus de détails, voir *Wanda for doctors (Rabies)*.
- Schéma "Prophylaxie post-exposition" (PEP antirabique), voir *Wanda for doctors (Post-exposure prophylaxis against rabies)*.

### 12.1.1.9. Vaccin contre la varicelle

Les vaccins contre la varicelle sont à base de virus vivants atténués.

Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et la varicelle est abordé au point 12.1.3.2.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Chez la grande majorité des enfants, la varicelle est une infection bénigne et spontanément résolutive. Par conséquent, la vaccination contre la varicelle ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) ne recommande pas la vaccination systématique des enfants. Le CSS recommande toutefois la vaccination dans certains groupes à risque d'enfants, adolescents et adultes (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"). Voir les Folia d'avril 2018 pour notre article sur l'Avis du CSS.
- Vaccination en post-exposition: la vaccination permet de prévenir la varicelle chez plus de 90% des personnes sensibles si elle est administrée dans les 3 jours suivant un contact avec une personne infectée (*Avis CSS 9212, 2017*).
- Pour le positionnement du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, voir 12.1.3.2.



- Le virus vaccinal n'est pas transmissible. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption cutanée post-vaccinale [Conseil Supérieur de la Santé, *Avis 9158 (2019)*].
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/01/2024].
  - Un des vaccins contre la varicelle (Varilrix®) est remboursé sous certaines conditions (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b**<sup>†</sup> au niveau de la spécialité).

### **Avis du Conseil Supérieur de la Santé**

- Voir *Avis 9212, 2017*.
- La vaccination systématique des enfants contre la varicelle n'est pas recommandée, mais la vaccination peut être envisagée de manière individuelle. La vaccination contre la varicelle est toutefois recommandée dans les groupes à risque suivants:
  - les femmes non immunisées ayant un désir de grossesse (pour protéger l'enfant à naître);
  - les adolescents et les jeunes adultes sans antécédents de varicelle;
  - les professionnels de la santé non immunisés et d'autres personnes non immunisées fréquemment en contact avec des patients immunodéprimés ou des jeunes enfants;
  - les enfants, adolescents ou adultes n'ayant pas encore fait la varicelle et chez qui un traitement immunosuppresseur ou une transplantation d'organe est planifié (vacciner au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur ou de la transplantation).
- Chez les personnes de plus de 17 ans, il est recommandé de mesurer les anticorps avant de vacciner contre la varicelle.

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Immunisation active contre la varicelle dès l'âge de 12 mois (dès 9 mois dans certaines circonstances particulières, par exemple en cas d'épidémie).
- Vaccination en post-exposition (dans les 3 jours, éventuellement dans les 5 jours) après une exposition au virus varicelle-zona.

### **Contre-indications**

- Voir 12.1.
- Pour les vaccins vivants atténués, aussi:
  - grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir rubrique "*Grossesse et allaitement*" en 12.1.);
  - immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et rubrique "*Précautions particulières*" en 12.1.).

### **Effets indésirables**

- Réactions au site d'injection (douleur, érythème ou induration).
- Réaction cutanée type varicelle.
- Fièvre.

### **Grossesse et allaitement**

- **Grossesse:**
  - Il est préférable de **ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
- **Allaitement:**
  - Les données limitées ne suggèrent pas d'effets indésirables chez le nourrisson dont la mère a été



- vaccinée pendant la période d'allaitement.
- Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

## Interactions

- Voir 12.1.

## Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Chez les adultes et les adolescents, une détermination du taux d'anticorps est recommandée avant d'envisager la vaccination contre la varicelle.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. rubrique « Précautions particulières » et Folia de mars 2021].

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le vaccin contre la varicelle n'est pas interchangeable avec les vaccins contre le zona.
- Schéma vaccinal: deux injections avec un intervalle de 4 à 6 semaines (i.m. ou s.c.).
- Chez les personnes à risque hémorragique, le RCP recommande une administration sous-cutanée. Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge  $\geq 23$  ou diamètre  $\leq 0,6$  mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).

### 12.1.1.10. Vaccin contre le zona

Le vaccin contre le zona (herpes zoster) est un vaccin recombinant à base d'antigène (glycoprotéine E) du virus varicelle-zona obtenu biogénétiquement.

Le vaccin à base de virus vivants atténués n'est plus commercialisé depuis décembre 2022.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- **Concernant le vaccin recombinant contre le zona** (voir Folia de novembre 2022).
  - Le principal objectif d'une vaccination contre le zona est la prévention des névralgies post-herpétiques (NPH), qui deviennent plus fréquentes et plus invalidantes avec l'âge. Avec le vaccin recombinant, il faut vacciner un grand nombre de sujets pour prévenir un seul cas de NPH: 334 personnes âgées de plus de 50 ans ou 261 personnes âgées de plus de 70 ans (sur une période de 4 ans).
  - Les patients immunodéprimés et les patients programmés pour un traitement immunosuppresseur constituent un important groupe cible pour la vaccination. L'expérience dans ces populations reste cependant limitée, et on ne dispose que de très peu de données solides sur le bénéfice concret en termes de prévention des formes graves de zona. Comme pour tout vaccin non vivant, l'efficacité peut être réduite chez les patients immunodéprimés.
  - Le vaccin recombinant offre vraisemblablement (sur la base de comparaisons indirectes) une protection plus élevée et plus durable que le vaccin vivant atténué (qui n'est plus disponible), y compris dans la population âgée. De plus, le vaccin recombinant peut, contrairement au vaccin vivant, être utilisé chez les patients immunodéprimés.
  - On ne connaît pas encore la durée exacte de la protection conférée par le vaccin recombinant, en particulier pour les NPH et chez les personnes immunodéprimées. La protection contre l'herpès zoster et contre les NPH reste élevée pendant au moins 4 ans après la vaccination (des données



montrent une protection > 80% contre l'herpès zoster jusqu'à 7 ans après la vaccination). La réponse immunitaire persiste jusqu'à au moins 10 ans après la vaccination. Chez les personnes de plus de 60 ans en bonne santé, une vaccination administrée à un (trop) jeune âge risque d'avoir perdu son effet protecteur au moment où il est le plus nécessaire.

- La vaccination (2 doses) coûte cher à la communauté. Le *KCE* estime que la stratégie de vaccination telle que proposée par le CSS n'est pas "coût-efficace" à l'heure actuelle (trop coûteuse par rapport aux bénéfices attendus pour la santé).
- Remboursement (INAMI) [situation au 01/01/2024].
- Le vaccin recombinant contre le zona est remboursé sous certaines conditions (catégorie b, cliquer sur le symbole b<sup>†</sup> au niveau de la spécialité).

### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir *Avis CSS 9684, septembre 2022*.
- Le CSS recommande la vaccination avec le vaccin recombinant contre le zona pour toutes les personnes âgées de ≥ 60 ans et pour les adultes immunodéprimés, y compris les patients sous traitement immunosuppresseur âgés de ≥ 16 ans [voir Folia de novembre 2022 et rubrique "Positionnement"].

### Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin non vivant: immunisation active contre le zona et la névralgie post-herpétique chez les adultes ≥ 50 ans, et chez les adultes ≥ 18 ans à risque accru de zona.

### Contre-indications

- Voir 12.1.

### Effets indésirables

- Fréquent: réactions au site d'injection (douleur, érythème, gonflement; fièvre, fatigue, céphalées, troubles gastro-intestinaux, myalgie).
- Rare: réactions d'hypersensibilité (par exemple, éruption cutanée, urticaire, angioœdème).

### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

### Interactions

- Voir 12.1.

### Précautions particulières

- Voir 12.1.

### Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le vaccin contre le zona n'est pas interchangeable avec les vaccins contre la varicelle.
- Vaccin recombinant: 2 injections i.m. à administrer à au moins 2 mois d'intervalle. Dans le cas d'une immunodéficience prévue, l'intervalle entre les 2 doses peut être raccourci à une période de 1 à 2 mois. La nécessité d'une injection de rappel n'est pas clairement établie.

#### 12.1.1.11. Vaccin contre le rotavirus

Il existe deux vaccins vivants atténués contre les infections à rotavirus: un vaccin constitué d'un seul sérotype (humain) et un autre constitué de 5 sérotypes (humains-bovins). Ces vaccins sont administrés par voie orale.



## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- La vaccination s'est avérée efficace pour prévenir les formes graves de gastro-entérite à rotavirus et réduire le nombre d'hospitalisations. D'après une étude, l'effet protecteur chez les enfants à risque (enfants prématurés, de faible poids de naissance ou présentant des anomalies congénitales) serait plus faible que chez les enfants non à risque.
- Dans des pays comme la Belgique, le risque de complications liées aux infections à rotavirus est très faible.
- L'invagination intestinale est un effet indésirable rare mais grave après la vaccination contre le rotavirus. On ne connaît pas de facteurs de risque spécifiques d'invagination.
- Aucun argument ne permet à l'heure actuelle de dire qu'un vaccin soit supérieur à un autre en termes d'efficacité, mais le nombre d'administrations varie toutefois d'un vaccin à l'autre [voir rubrique "Posologie"].
- Le virus vaccinal est transmissible. Un patient immunodéprimé doit éviter tout contact avec les selles d'un nourrisson vacciné pendant les 4 semaines qui suivent la vaccination de ce dernier [Conseil Supérieur de la Santé, Avis 9158 (2019)].
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
  - Les vaccins contre le rotavirus sont remboursés chez les enfants de moins de 6 mois (Rotarix®) ou de moins de 32 semaines (Rotateq®) (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b!** au niveau de la spécialité). Lorsque le médecin indique sur l'ordonnance "1 dose" ou "2 dose" (ou "3ème dose", pour Rotateq®), le pharmacien est habilité à appliquer le tiers payant, pour autant qu'il ait contrôlé que le bénéficiaire a moins de 6 mois (Rotarix®) ou moins de 32 semaines (Rotateq®).
  - Les vaccins ne sont pas mis gratuitement à disposition par les communautés.

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre le rotavirus fait partie du calendrier vaccinal de base (Tableau 12a. dans 12.1.). Le CSS recommande la vaccination contre le rotavirus chez tous les nourrissons (voir Avis 9606, juin 2021, Calendrier vaccinal de base et Avis 8812, 2013). La vaccination complète doit être terminée avant l'âge de six mois.

## Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre les gastro-entérites dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons âgés de 6 à 24 semaines (Rotarix®), chez les nourrissons âgés de 6 à 32 semaines (de préférence entre 6 et 22 semaines, Rotateq®).

## Contre-indications

- Voir 12.1.
- Immunodéficience et immunosuppression (voir Avis CSS 9158, 2019) et rubrique "Précautions particulières" en 12.1.
- Antécédents d'invagination intestinale.
- La vaccination ne peut plus se faire après l'âge de 6 mois (Rotarix®) ou de 32 semaines (Rotateq®).

## Effets indésirables

- Fréquent: irritabilité, diarrhée.
- Peu fréquent: douleurs abdominales, flatulences; dermatite.
- Très rare: invagination intestinale, surtout dans les premières semaines suivant la première vaccination [voir Folia d'octobre 2017].



## Grossesse et allaitement

- L'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas d'application.
- Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois. Cela signifie donc que le vaccin contre le rotavirus ne peut pas être administré dans ce cas-là [*Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*].

## Interactions

- Voir 12.1.

## Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Il est préférable de différer la vaccination en cas de diarrhée ou de vomissements.
- En cas de régurgitation immédiate, une nouvelle dose peut être administrée.
- Si un traitement immunosuppresseur est prévu chez le bébé ou si la mère a pris un médicament biologique (p.ex. inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine) pendant la grossesse, un avis spécialisé doit être demandé avant la vaccination.
- Voir aussi 12.1. rubrique "Précautions particulières" et *Folia de mars 2021*].

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Les vaccins contre le rotavirus sont administrés par voie orale avant l'âge de 6 mois (Rotarix®) ou de 32 semaines (Rotateq®).
- Primovaccination des enfants, voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
  - Rotarix®: 2 doses, avec un intervalle d'au moins 4 semaines
  - Rotateq®: 3 doses, avec des intervalles d'au moins 4 semaines
- Le même vaccin rotavirus doit à chaque fois être utilisé pour l'ensemble du schéma vaccinal.

### 12.1.1.12. Vaccin contre le papillomavirus humain (HPV)

Il s'agit de vaccins à sous-unités constitués de protéines L1 recombinantes de papillomavirus humain (HPV) de différents types:

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- Voir *Folia d'avril 2018* (concernant l'avis du CSS, 2017) et *Folia de juillet 2019* (concernant l'élargissement de la vaccination gratuite aux garçons) et *Folia d'août 2022* (évaluation du HPV9, 5 ans après sa commercialisation).
- Les types de HPV oncogènes et les types de HPV responsables des verrues génitales sont transmis par contact sexuel (rarement aussi par transmission verticale de la mère au nouveau-né). Pour obtenir une protection optimale, la vaccination doit être effectuée avant que la personne ne soit sexuellement active.
- Composition
  - Le HPV2 (Cervarix®) et le HPV9 (Gardasil 9®) ciblent les types 16 et 18 oncogènes de HPV, qui sont considérés comme responsables de 75% des cas de cancer du col de l'utérus. Le HPV9 contient des composants contre 5 types oncogènes supplémentaires de HPV (31, 33, 45, 52 et 58), considérés comme responsables de 15% supplémentaires des cas de cancer du col de l'utérus. Les types oncogènes de HPV interviennent également dans d'autres cancers beaucoup plus rares liés au HPV.
  - Le HPV9 (mais pas le HPV2) contient également des composants contre les types 6 et 11 de HPV, considérés comme responsables d'au moins 90% des cas de verrues anogénitales.
- Le plus grand bénéfice sur la santé de la vaccination HPV est attendu chez les femmes, en particulier par



la prévention du cancer du col de l'utérus. Chez les garçons, le plus grand bénéfice est attendu dans le groupe de garçons qui auront plus tard des relations homosexuelles. En vaccinant systématiquement à la fois filles et garçons, on s'attend à un renforcement de l'immunité de groupe [voir *Folia de juillet 2019*].

- Des données observationnelles sur le HPV2 et le HPV4 (qui n'est plus disponible en Belgique, contenait les types 6, 11, 16 et 18) montrent, plusieurs années après le démarrage d'un programme de vaccination contre le HPV chez les filles, une protection contre les lésions précancéreuses et les verrues anogénitales, également chez les non-vaccinés, ce qui suggère une immunité de groupe. De même, les premières données observationnelles à long terme sur le HPV2 et le HPV4 montrent une forte réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les personnes vaccinées, surtout si la vaccination est effectuée à un âge précoce. Le HPV9, qui contient plus de types oncogènes de HPV que le HPV2 et le HPV4, confère en théorie une meilleure protection contre les cancers liés au HPV. Des preuves solides de la plus-value du HPV9 à ce niveau font défaut pour le moment.
- Des questions subsistent quant à la durée exacte de la protection. La réponse immunitaire persiste pendant au moins 10 ans après la dernière dose de vaccin; on estime que la durée de protection est probablement plus longue. Des incertitudes subsistent quant à la possibilité d'une protection croisée contre des types de HPV non présents dans le vaccin, et le risque de "glissement" vers d'autres types. Il reste donc crucial de suivre l'impact de la vaccination contre le HPV au niveau de la population.
- Un tel suivi est également nécessaire pour déterminer quelle sera la place, dans le futur, du dépistage du cancer du col de l'utérus parmi les générations vaccinées. Actuellement, un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus (frottis cervical) reste recommandé même après la vaccination [voir *guideline "Cervixkankerscreening" de Domus Medica*].
- La vaccination des filles et garçons contre le papillomavirus humain fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024]
  - Le Gardasil 9<sup>®</sup> est remboursé par l'INAMI pour les jeunes filles et garçons (âgés d'au moins 12 ans et de moins de 19 ans au moment de commencer le schéma vaccinal) (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b**<sup>†</sup> au niveau de la spécialité). Cervarix<sup>®</sup> n'est remboursé que chez les jeunes filles (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b**<sup>†</sup> au niveau de la spécialité).
  - Le Gardasil 9<sup>®</sup> est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*

### **Avis du Conseil Supérieur de la Santé**

- Voir *l'avis du CSS 9181 (2017)*.
- La vaccination systématique est conseillée chez les filles et les garçons de 9 à 14 ans.
- Chez les femmes et les hommes de 15 à 26 ans inclus, la vaccination peut être proposée de manière individuelle, tout en précisant que, s'ils sont déjà sexuellement actifs, le vaccin ne protège pas contre les types HPV vaccinaux déjà acquis.
- La vaccination est recommandée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, et ce jusqu'à l'âge de 26 ans.
- Les patients transplantés et les patients infectés par le VIH constituent également un groupe cible.

### **Indications (synthèse du RCP)**

- HPV2 et HPV9: prévention des lésions anogénitales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et du cancer anal provoqués par certains types oncogènes de HPV, à partir de l'âge de 9 ans.
- HPV9: aussi prévention des verrues génitales, à partir de l'âge de 9 ans.

### **Contre-indications**

- Voir *12.1.*



## Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Fièvre.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions

- Voir 12.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Filles et garçons âgés de 9 à 13-14 ans: 2 injections intramusculaires à un intervalle de 5 à 13 mois. Pour une vaccination de rattrapage chez les jeunes de 15 à 18 ans, un schéma alternatif en 2 doses (au lieu de 3) peut également être utilisé [Avis CSS 9606, 2021 (pas dans le RCP)].
- Autres personnes: 3 injections intramusculaires: schéma 0-2-6 mois pour le HPV9, et schéma 0-1-6 mois pour le HPV2.
- La nécessité d'une vaccination de rappel n'est pas encore connue.

### 12.1.1.13. Vaccin contre la fièvre jaune

Vaccin à base de virus vivants atténués.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Voyages: la vaccination est indiquée lors de voyages dans des régions d'Afrique et d'Amérique du Sud où la fièvre jaune est endémique [voir *Wanda for doctors (Yellow fever)*].
- La preuve de vaccination est exigée dans certains pays pour obtenir l'accès au pays.
  - Le certificat de vaccination contre la fièvre jaune est valable à vie depuis 2016;
  - Comme il n'est pas certain que tout le monde soit efficacement protégé à vie après une seule vaccination, une ou plusieurs doses de rappel sont recommandées chez certaines personnes: voir *Wanda for doctors (Yellow fever)* pour les recommandations spécifiques.
- L'administration du vaccin contre la fièvre jaune est réservée aux médecins des centres agréés (voir *Wanda for doctors (Travel clinics/yellow fever vaccination centres)*).
- Le virus vaccinal n'est pas transmissible.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la fièvre jaune (à partir de l'âge de 9 mois, très exceptionnellement à partir de l'âge de 6 mois).

#### Contre-indications

- Voir 12.1..
- Grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant, voir rubrique "Grossesse et allaitement".
- Immunodéficience et immunosuppression (voir Avis CSS 9158, 2019) et rubrique "Précautions particulières" en 12.1.).
- Enfants de moins de 6 mois.
- Dysfonctionnement du thymus, notamment myasthénie grave.



## Effets indésirables

- Érythème parfois douloureux ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Syndrome grippal (myalgies avec parfois une fièvre légère et des céphalées) 5 à 10 jours après la vaccination: fréquent (10 à 30%).
- Réactions allergiques: très rare.
- Exceptionnellement (environ 0,5/100.000), des effets indésirables pouvant être fatals (*yellow fever associated visceral disease* (YEL-AVD) et *yellow fever associated neurological disease* (YEL-AND)), avec des symptômes comparables à la fièvre jaune ou des symptômes neurologiques. Ces effets indésirables ont été observés presque exclusivement lors de la primovaccination. Le risque est 3 à 4 fois plus élevé chez les personnes de plus de 60 ans.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. En effet, la vaccination contre la fièvre jaune peut être effectuée dans certaines circonstances: voir *Wanda for doctors (Yellow fever)*. Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué. Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
  - Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois [*Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*]. Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.
- **Allaitement:**
  - **Il est préférable d'éviter l'administration du vaccin contre la fièvre jaune pendant l'allaitement, ou d'interrompre l'allaitement jusqu'à 2 semaines après l'administration du vaccin, en particulier chez les nourrissons de moins de 9 mois.** Et ce en raison du risque de transmission du virus vaccinal au nourrisson par l'allaitement, avec un risque d'effets indésirables neurologiques chez le nourrisson. En cas de voyage vers une zone endémique, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au niveau individuel. Voir aussi *Wanda for doctors (Yellow fever)*.

## Interactions

- Voir 12.1.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.

## Précautions particulières

- Voir 12.1.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. rubrique « Précautions particulières » et *Folia de mars 2021*].

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Une seule injection sous-cutanée. Une vaccination de rappel est recommandée chez certaines personnes (pour plus de détails, voir *Wanda for doctors (Yellow fever)*).
- Les enfants peuvent être vaccinés à partir de l'âge de 9 mois, très exceptionnellement à partir de 6 mois.



### 12.1.1.14. Vaccin contre l'encéphalite à tiques

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite à tiques (*tick-borne encephalitis* ou TBE, synonyme *Frühsommer Meningo-Enzephalitis* ou FSME) se transmet par certaines tiques.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Voyages: la vaccination contre l'encéphalite à tiques est à envisager en cas de voyage avec des activités en plein air dans des régions boisées où l'infection est présente (certaines zones boisées de l'Europe à l'Extrême-Orient. Les mesures préventives générales contre les piqûres de tiques (vêtements couvrants, répulsifs) sont importantes. [Voir *Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors: Tick-borne encephalitis, Tick-borne encephalitis vaccination, Tick-borne encephalitis - map of Europe, Tick-borne encephalitis - map of Asia*].
- La vaccination contre la méningo-encéphalite par flavivirus ne protège pas contre la maladie de Lyme qui est également transmise par les tiques, mais provoquée par *Borrelia burgdorferi* contre lequel il n'existe pas de vaccin [en ce qui concerne la maladie de Lyme, voir *Folia de mai 2019*].

#### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Pour consulter l'avis du CSS (Avis 9435, 2019), cliquez *ici*.
- Concernant la situation belge: on ne recommande pas une vaccination systématique, même pas pour les groupes à risque professionnels (tels que les gardes forestiers, le personnel des services des espaces verts) ou récréatifs.
- La vaccination est à envisager chez les voyageurs qui se rendent dans des régions étrangères à haut risque et y pratiquent beaucoup d'activités en plein air (voir rubrique "Positionnement").

#### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'encéphalite à tiques (TBE) chez les enfants âgés de 1 à 15 ans (forme Junior) ou à partir de l'âge de 16 ans.

#### Contre-indications

- Voir 12.1.

#### Effets indésirables

- Voir 12.1.

#### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

#### Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

#### Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Schéma de vaccination: 2 injections à un intervalle de 1 à 3 mois (ou de 14 jours en cas de manque de temps), suivies d'une troisième injection 5 à 12 mois après la deuxième. Au moins 2 injections avant le départ. Chez plus de 95% des personnes vaccinées, on obtient une réponse immunitaire suffisante.
- Des vaccinations de rappel peuvent avoir lieu après 3 ans et ensuite tous les 5 à 10 ans (chez les personnes âgées de plus de 60 ans, une vaccination de rappel est recommandée tous les 3 ans).
- Chez les enfants entre 1 et 16 ans, on utilise la forme "Junior" ou la moitié de la dose du vaccin pour adultes. Le vaccin ne peut pas être administré aux enfants de moins de 1 an.



### 12.1.1.15. Vaccin contre l'encéphalite japonaise

Vaccin à base du virus inactivé. Le flavivirus responsable de l'encéphalite japonaise est transmis par certains moustiques.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Voyages: en cas de séjour de 4 semaines ou plus par an en zone d'endémie, la vaccination est recommandée [voir *Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors: Japanese encephalitis* et *Japanese encephalitis vaccination*]. Des mesures préventives contre les piqûres de moustiques sont recommandées après le coucher du soleil.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre l'encéphalite japonaise, à partir de l'âge de 2 mois.

#### Contre-indications

- Voir 12.1.

#### Effets indésirables

- Voir 12.1.

#### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

#### Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

#### Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Schéma vaccinal (personnes > 3 ans): 2 injections à 4 semaines d'intervalle. Chez les adultes âgés de 18 à 65 ans, l'intervalle entre les 2 doses peut être réduit à 7 jours.
- Une vaccination de rappel est effectuée après 12 à 24 mois.
- Les jeunes enfants (de 2 mois à 3 ans) reçoivent une demi-dose du vaccin.
- Avec un tel schéma, la protection dure au moins 10 ans.
- On ignore si des vaccinations de rappel supplémentaires sont nécessaires.

### 12.1.1.16. Vaccin contre la COVID-19

Pour l'automne-hiver 2023-2024, seul un vaccin à ARNm ciblant le sous-variant Omicron XBB.1.5 du virus SARS-CoV-2 est disponible: Comirnaty Omicron XBB.1.5.® (vaccin XBB.1.5. de Pfizer). Les vaccins à ARNm contiennent des brins d'ARNm chimiquement modifiés codant la protéine Spike du virus SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Auparavant, d'autres vaccins à ARNm (monovalents et bivalents) étaient disponibles, ainsi que des vaccins à vecteur viral (utilisant comme vecteur des adénovirus non répliquatifs dont le génome est modifié par l'insertion d'un gène codant pour la protéine Spike du virus SARS-CoV-2) et des vaccins à protéines sous-unitaires (contenant la protéine Spike recombinante). Ces vaccins ciblaient la souche originale du virus SARS-CoV-2 ou des sous-variants antérieurs d'Omicron.

#### Positionnement

- Pour consulter les informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.



- Premiers vaccins à ARNm et vaccins à vecteur viral contre la COVID-19: les études qui ont conduit à leur autorisation ont montré une bonne réponse immunitaire et un haut degré de protection contre la COVID-19 symptomatique. Les études ont été menées pendant la période où le variant Alpha était dominant. Pour plus d'informations sur ces études, veuillez consulter les articles Folia publiés entre janvier 2021 et avril 2022.
- Le vaccin XBB.1.5 de Pfizer n'a pas fait l'objet d'études cliniques. Ce vaccin a été autorisé sur la base des données (cliniques) recueillies avec les vaccins Pfizer monovalents et bivalents disponibles auparavant, et sur la base d'une bonne réponse immunitaire *in vitro* contre le sous-variant Omicron XBB.1.5 et les souches apparentées.
- Des études observationnelles récentes montrent que la dose de rappel renforce la protection contre les formes graves (hospitalisations, décès) dans les premiers mois post-vaccination, et ce sans nouveaux signaux d'effets indésirables (données jusqu'en avril 2023 au plus tard). La protection contre l'infection (et donc la transmission) décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable (au moins jusqu'à 6 mois après la vaccination). Pour plus de détails, voir *Folia d'août 2023*. En ce qui concerne le vaccin XBB.1.5 de Pfizer, des études solides devront nous informer sur sa sécurité et son degré de protection en situation réelle contre les sous-variants Omicron actuellement en circulation, dans un contexte où la population a acquis (par vaccination et/ou naturellement) une immunité élevée.
- Les personnes immunodéficientes font partie des groupes cibles prioritaires pour la vaccination, mais la réponse immunitaire peut être réduite.
- Les femmes enceintes font également partie des groupes cibles prioritaires en raison du risque accru de développer une forme sévère de COVID-19 et du risque accru de problèmes périnataux (voir rubrique "Grossesse et allaitement" et *Folia de mars 2023*).

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Recommandations du Conseil Supérieur de la Santé sur la vaccination contre la COVID-19 pour la saison automne-hiver 2023-2024: voir *CSS, Avis 9766 (22/06/23)*, discuté dans les *Folia d'août 2023*.
- *Recommandation pour un rappel systématique*
  - **Groupe 1:** personnes présentant un risque accru de COVID-19 grave (hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs, décès):
    - toute personne de 65 ans et plus;
    - toute personne vivant en institution;
    - toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse;
    - toute personne ayant un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>;
    - tout patient de 18 ans ou plus présentant au moins une comorbidité (affection chronique sous-jacente, même stabilisée):
      - d'origine pulmonaire (y compris l'asthme sévère)
      - d'origine cardiaque (y compris l'hypertension avec des complications cardiaques)
      - d'origine hépatique
      - d'origine rénale
      - d'origine métabolique (y compris le diabète)
      - d'origine neurologique ou troubles mentaux (tels que la démence, la dépression grave)
      - certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec les comorbidités associées ou la déficience immunologique)
  - tout patient de 18+ avec un déficit immunitaire (primaire ou secondaire);
    - Chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans, une attention particulière doit être portée aux patients immunodéprimés et aux enfants/adolescents atteints de maladies chroniques graves ou de certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec comorbidités ou immunodéficiences associées).
- **Groupe 2:** personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors des établissements de soins.



- **Groupe 3:** personnes vivant dans le même foyer (stratégie de vaccination « cocoon ») que les patients sévèrement et très sévèrement immunodéprimés.
- **Recommandation pour un rappel sur base individuelle:** chez les personnes âgées de 18 à 65 ans qui n'appartiennent à aucun des 3 groupes mentionnés ci-dessus, mais qui fument, sont physiquement inactives, consomment de l'alcool de manière excessive ou abusent de substances, la vaccination est recommandée sur une base individuelle, après consultation du médecin.
- **Pas de rappel systématique:** chez les enfants, adolescents et personnes de moins de 65 ans en bonne santé (n'appartenant à aucun des groupes mentionnés ci-dessus), la vaccination systématique contre la COVID-19 n'est pas recommandée, dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron et de l'immunité élevée de la population contre la COVID-19.

## Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin XBB.1.5 de Pfizer: immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans (3 µg par dose), les enfants âgés de 5 ans à 11 ans (10 µg par dose) et les enfants âgés de 12 ans et plus, les adolescents et les adultes (30 µg par dose).

## Contre-indications

- Antécédents de réactions allergiques ou pseudo-allergiques sévères à l'un des composants (*voir rubrique "Précautions particulières" en 12.1.*), avec une attention particulière au PEG pour les vaccins ARNm [*voir Folia de mai 2021* concernant les allergies qui nécessitent des précautions supplémentaires avant l'administration des vaccins COVID-19].

## Effets indésirables

- *Voir 12.1.*
- Les effets indésirables suspectés d'être liés au vaccin COVID-19 peuvent être signalés avec un formulaire de déclaration en ligne spécialement prévu à cet effet: voir [notifieruneffetindesirable.be](http://notifieruneffetindesirable.be) (site web de l'AFMPS).
- Réactions locales, surtout douleur au site d'injection, généralement légère à modérée, dans les 2 jours suivant l'injection, et de courte durée: très fréquent (jusqu'à plus de 80%).
- Réactions systémiques (fatigue, céphalées, fièvre, douleurs musculaires et articulaires, frissons) dans les 2 jours suivant la vaccination, de courte durée: fréquent.
- Réactions allergiques: rare. Avec les vaccins à ARNm, l'incidence des réactions anaphylactiques est estimée à 1 à 10 cas par million de 1 doses administrées.
- Les vaccins à ARNm: aussi: très rare: myocardite (survenant principalement dans les 2 à 4 jours après la vaccination, plus souvent après la 2 dose, et plus fréquemment chez les garçons et les hommes de 12 à 29 ans); et péricardite (moins documentée que la myocardite, avec plus de variations, notamment concernant l'âge et le sexe): *voir Folia de septembre 2022*; des réactions locales tardives, avec rougeurs et gonflements, survenant environ une semaine après la vaccination, ont été rapportées.

## Grossesse et allaitement

- *Voir 12.1.*
- **Grossesse**
  - **La vaccination contre la COVID-19 est recommandée chez les femmes enceintes:** certaines données montrent en effet que les femmes enceintes sont plus à risque de développer une forme grave de la maladie que les femmes non enceintes, en particulier pendant le 3<sup>e</sup> trimestre. Le risque absolu d'une forme grave reste faible. Certaines données indiquent aussi que l'infection COVID-19 pendant la grossesse augmente le risque de pré-éclampsie, et le risque de naissance prématurée et de faible poids de naissance est majoré en cas d'infection COVID-19 pendant le 3<sup>e</sup> trimestre.
  - Le CSS recommande fortement la vaccination des femmes enceintes avec un vaccin à ARNm. La vaccination des femmes enceintes est d'autant plus justifiée pour les femmes présentant des



comorbidités telles que IMC augmenté avant la grossesse, hypertension ou diabète, et pour les femmes à haut risque d'exposition au SARS-CoV-2 [voir *Folia de mai 2021*].

- Dans le monde entier, un grand nombre de femmes enceintes ont été vaccinées avec des vaccins à ARNm contre la COVID-19. **Il n'y a aucun indice d'effets négatifs de la vaccination (p.ex. avortement spontané, malformations) chez la mère, l'enfant à naître ou le nourrisson.** Voir aussi *Folia de mars 2023*.
- **Allaitement:** la vaccination peut être réalisée. Il n'y a aucun indice d'effets négatifs chez l'enfant allaité.

## Interactions

- Voir 12.1.
- Il n'existe pas de données sur la co-administration de vaccins du *schéma vaccinal de base* et du vaccin COVID-19. Le CSS estime que la vaccination simultanée avec d'autres vaccins est possible, mais souligne que la priorité doit toujours être donnée aux vaccins du *schéma vaccinal de base*.

## Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Chez les patients présentant un risque hémorragique (p.ex. hémophilie ou traitement par anticoagulant), une évaluation individuelle est nécessaire. Pour limiter le risque d'hématome, il est recommandé d'utiliser chez ces patients une aiguille fine (calibre  $\geq 23$  ou diamètre  $\leq 0,6$  mm), et d'exercer une pression sur le site d'injection (sans masser) pendant au moins 1 minute.
- Concernant les exigences de conservation, voir les RCP.

## Administration et posologie

- Vaccin XBB.1.5. de Pfizer (RCP)
  - **Enfants à partir de l'âge de 5 ans, adolescents et adultes:** 1 injection intramusculaire, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID 19. Le vaccin doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin COVID-19 (RCP, le CSS recommande 6 mois).
  - **Enfants âgés de 6 mois à 4 ans:**
    - qui n'ont pas encore reçu de primovaccination complète ou n'ont pas d'antécédents d'infection par le SARS CoV 2: 3 injections intramusculaires, avec un intervalle de 3 semaines entre la 1 et la 2 dose, et un intervalle d'au moins 8 semaines entre la 2 et la 3 dose.
    - qui ont déjà reçu une primovaccination complète ou qui ont des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2: 1 injection intramusculaire. Le vaccin doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin COVID-19 (RCP, le CSS recommande 6 mois).
- Chez les personnes sévèrement immunodéprimées, une dose supplémentaire peut être envisagée (RCP).

### 12.1.1.17. Vaccins contre la dengue

Vaccin à base de virus de la dengue vivant atténué (sérotypes 1, 2, 3 et 4).

Le virus responsable de la dengue est transmis par les moustiques *Aedes*, qui piquent principalement la journée.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- L'efficacité du vaccin contre la dengue a été évaluée chez des enfants et des adolescents vivants en zone endémique. Dans ces populations, le vaccin protège contre la fièvre et les hospitalisations liées à la dengue. La protection n'est pas complète et est dépendante du sérotype. Elle diminue avec le temps. Les données d'efficacité chez les adultes proviennent d'études d'immunogénicité [voir *Folia de mars 2023* et *Folia de juin 2023*].
- Un certain nombre d'incertitudes subsistent, notamment en ce qui concerne la protection réelle chez les voyageurs en provenance de zones non endémiques et la durée de protection exacte contre les différents sérotypes du virus de dengue. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre la



dengue uniquement si la personne a déjà été infectée par le virus de la dengue dans le passé (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé"). L'anamnèse et le risque d'exposition antérieure permettent d'orienter la décision de vacciner le voyageur, mais l'absence d'un test sérologique fiable constitue un inconvénient.

- L'Institut de Médecine Tropicale a intégré les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé [voir la rubrique « Avis du Conseil Supérieur de la santé »] dans ses conseils aux voyageurs: *Wanda for doctors > Dengue*). Les mesures anti-moustiques restent importantes, y compris pour les personnes vaccinées (cf. *Wanda pour les voyageurs > Mesures anti-moustiques*) et *Wanda pour les voyageurs > Répulsifs anti-insectes*).

### **Avis du Conseil Supérieur de la Santé**

- Le CSS recommande la vaccination contre la dengue pour les voyageurs qui résident plus de 4 semaines dans une zone à haut risque ou qui la traversent fréquemment, mais uniquement s'ils ont déjà eu la dengue par le passé: *Avis 9739 (avril 2023)*. Le choix de ce groupe cible est motivé par 2 raisons principales : l'évolution vers une dengue sévère est plus fréquente lors d'une infection secondaire et la vaccination chez les personnes n'ayant jamais la maladie est moins efficace (moindre degré de protection) avec une innocuité plus douteuse. Le schéma de vaccination doit être finalisé avant le départ.

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Immunisation active pour prévenir la dengue, à partir de l'âge de 4 ans.

### **Contre-indications**

- Voir 12.1.
- Grossesse (voir rubrique "Grossesse et allaitement").
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et rubrique "Précautions particulières" dans 12.1.).

### **Effets indésirables**

- Voir 12.1.
- Surtout réactions locales au site d'injection.
- Céphalées, myalgies, malaise général et sensation de faiblesse, fièvre.

### **Grossesse et allaitement**

- **Grossesse:** il est préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** L'utilisation du vaccin contre la dengue pendant la grossesse est peu documentée. Selon le RCP, la grossesse est une contre-indication.
- **Allaitement:** on manque de données concernant le vaccin contre la dengue en cas d'allaitement. Selon le RCP, l'allaitement est une contre-indication. Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

### **Interactions**

- Voir 12.1.

### **Précautions particulières**

- Voir 12.1.

### **Administration et posologie**

- Voir 12.1.
- Schéma de vaccination: 2 injections sous-cutanées à 3 mois d'intervalle. Le schéma de vaccination doit être finalisé avant le départ. La nécessité d'une dose de rappel n'est pour l'instant pas connue.



### 12.1.1.18. Vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

Vaccin recombinant contenant la glycoprotéine F (présente à la surface du VRS), stabilisée en forme pré-fusion. Arexvy® contient la glycoprotéine F du sous-type A du VRS + un adjuvant. Abrysvo® contient la glycoprotéine F des sous-types A et B du VRS.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- **Vaccination des adultes de plus de 60 ans (Arexvy® / Abrysvo®)**
  - Voir aussi "Nouveautés médicaments" dans les *Folia d'août 2023*, *Folia d'octobre 2023* (discussion de l'avis du Conseil Supérieur de la Santé) et *Folia de janvier 2024* (Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans).
  - Arexvy® et Abrysvo® ont chacun été évalués dans une étude randomisée contrôlée par placebo au cours d'une saison de VRS. Tous deux y ont démontré une efficacité statistiquement significative dans la prévention des maladies liées au VRS chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Arexvy® confère une protection de 82% contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS, avec une réduction absolue de risque de 0,264% et un *Number Needed to Vaccinate* (NNV) de 378. Abrysvo® confère une protection de 67% contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS avec au moins 2 symptômes, la réduction absolue du risque étant de 0,167% et le NNV de 598. Le taux de protection d'Abrysvo® contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS avec au moins 3 symptômes était de 86%, avec une réduction absolue du risque de 0,015% et un NNV de 1 086.
  - La protection des personnes les plus à risque de développer une maladie grave due au VRS (personnes âgées fragiles, immunodéprimées ou vivant dans une maison de soins) est peu ou pas documentée.
  - Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès. Le profil d'innocuité doit être mieux cerné.
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur d'éventuelles différences d'efficacité ou d'innocuité entre les deux vaccins contre le VRS.
- **Vaccination de la femme enceinte pour protéger le nourrisson (Abrysvo®)**
  - Voir *Folia de janvier 2024* (Protection passive des nourrissons contre le VRS par vaccination maternelle).
  - Dans une étude randomisée contrôlée par placebo, la vaccination maternelle a entraîné une diminution du nombre d'infections symptomatiques par le VRS chez les nourrissons dans les 180 premiers jours de vie, avec un taux de protection de 51% (toutes les infections) à 69 % (infections sévères). Les réductions absolues des risques étaient respectivement de 1,7% et 1,2%, et les *Numbers Needed to Vaccinate* (NNV) de 58 et 81, respectivement.
  - L'étude ne permet pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes de décès ou d'admissions en soins intensifs dus au VRS chez les nourrissons. Le profil d'efficacité et d'innocuité de la vaccination contre le VRS n'est pas documenté chez les femmes immunodéprimées et en cas de grossesse à haut risque (par exemple à haut risque d'accouchement prématuré).
  - Davantage de données doivent être recueillies sur la sécurité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes, notamment en ce qui concerne l'incidence des naissances prématurées.
- Les études sur les vaccins contre le VRS, tant chez les personnes âgées que chez les femmes enceintes, ont été menées pendant la pandémie de COVID, période de faible circulation du VRS. Les taux d'incidence constatés sont plus faibles que d'habitude et les *Number Needed to Vaccinate* sont élevés. On ne sait pas encore quelle est la protection conférée par le vaccin en situation d'incidence habituelle des infections à VRS.
- Un suivi supplémentaire est nécessaire (et en cours) pour déterminer la durée de la protection et la nécessité d'une vaccination de rappel.
- **Remboursement (INAMI)**



- Les vaccins contre le VRS ne sont pas remboursés (situation au 15/01/2024).

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- **Vaccination des adultes de plus de 60 ans**
  - Voir *Avis 9725 (septembre 2023)* (abordé dans les *Folia d'octobre 2023*).
  - Le Conseil Supérieur de la Santé conclut que la vaccination contre le VRS peut être proposée sur une base individuelle aux patients âgés de plus de 60 ans présentant au moins un facteur de risque de maladie grave due au VRS. L'avis ne recommande donc pas de vaccination généralisée de ce groupe cible. Facteurs de risque de maladie grave due au VRS tels que définis dans l'Avis du CSS:
    - maladies respiratoires chroniques (BPCO, asthme, bronchectasie, maladies pulmonaires interstitielles, insuffisance respiratoire chronique);
    - insuffisance cardiaque chronique;
    - insuffisance rénale chronique;
    - diabète;
    - obésité;
    - immunodéficience, y compris les patients atteints d'un cancer solide ou d'une hémopathie maligne, utilisation de médicament immunosuppresseurs, transplantation d'organe solide, HCT allogénique;
    - patients institutionnalisés.
- **Vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson**
  - Voir *Avis 9760 (décembre 2023)*.
  - Pour la saison de circulation du VRS 2023-2024, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) "soutient l'administration au niveau individuel du vaccin maternel à toutes les femmes dont l'accouchement est prévu avant la fin du mois de mars 2024".

## Indications (synthèse du RCP)

- Arexvy®:
  - Immunisation active des adultes de 60 ans et plus pour prévenir la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS.
- Abrysvo®:
  - Immunisation active des adultes de 60 ans et plus pour prévenir la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS.
  - Protection passive des nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois contre la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS par la vaccination maternelle pendant la grossesse (entre la 24 et 36 semaine de grossesse).

## Contre-indications

- Voir 12.1.

## Effets indésirables

- Voir 12.1.
- Surtout réactions locales au site d'injection: le plus fréquent: douleur; moins fréquent: érythème, gonflement.
- Réactions systémiques dans les jours qui suivent la vaccination: surtout fatigue. Aussi: céphalées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fièvre.

## Grossesse et allaitement

- Arexvy®: l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est pas d'application.
- Abrysvo®:
  - La vaccination peut être effectuée entre la 24 et 36 semaine de grossesse (voir aussi la rubrique



“Administration et posologie”).

- Davantage de données doivent être recueillies sur la sécurité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes. Même si elle n'était pas statistiquement significative, la différence en termes de fréquence des naissances prématurées par exemple n'était pas en faveur du vaccin contre le VRS, et cela reste une préoccupation. Pour plus de détails, voir Folia de janvier 2024.

## Interactions

- Voir 12.1.
- Dans le RCP d'Abrysvo®, un intervalle d'au moins 2 semaines est recommandé entre l'administration du vaccin contre le VRS et l'administration du vaccin contre la coqueluche (voir aussi la rubrique “Administration et posologie”).
- Les vaccins contre le VRS peuvent être administrés en même temps que le vaccin contre la grippe.

## Précautions particulières

- Voir 12.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- **Schéma de vaccination des adultes de plus de 60 ans (Arexvy® / Abrysvo®):**
  - 1 injection, par voie intramusculaire (de préférence dans le muscle deltoïde).
  - La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie à ce jour.
- **Schéma de vaccination des femmes enceintes (Abrysvo®):**
  - 1 injection intramusculaire (intradeltoïdienne) entre la 24<sup>e</sup> et 36<sup>e</sup> semaine de grossesse. Compte tenu de l'intervalle d'au moins 2 semaines entre l'administration du vaccin contre la coqueluche et l'administration du vaccin contre le VRS, le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre le VRS entre les semaines 28 et 36 de la grossesse.
  - La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

### 12.1.2. Vaccins antibactériens

#### 12.1.2.1. Vaccin contre le tétanos

Vaccin à base d'anatoxine tétanique inactivée. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (voir 12.1.3).

Tableau 12c. Vaccination contre le tétanos en cas de blessure (source: Conseil Supérieur de la Santé)

Statut vaccinal	Blessure superficielle et propre	Blessure à risque de tétanos	
Vaccination inexistante ou incertaine	Primovaccination complète	Primovaccination complète + immunoglobulines spécifiques	
Primovaccination incomplète	Compléter le schéma de vaccination	Compléter le schéma de vaccination + immunoglobulines spécifiques	
Primovaccination complète			
- Dernière vaccination < 5 ans	—	—	
- Dernière vaccination > 5	—	1 dose du vaccin	



ans et < 10 ans			
- Dernière vaccination > 10 ans et < 20 ans	1 dose du vaccin	1 dose du vaccin + immunoglobulines spécifiques	
- Dernière vaccination > 20 ans	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle	2 doses du vaccin à 6 mois d'intervalle + immunoglobulines spécifiques	

Plaies contuses, morsures, plaies pénétrantes (échardes de bois ou épines), plaies contaminées par de la terre ou des déjections animales, et plaies négligées pendant plus de 6 heures

Vaccin tétanos-diphtérie-coqueluche: 2 injections à un mois d'intervalle, suivies d'une 3 injection 6 à 12 mois plus tard

Immunoglobulines spécifiques: voir 12.2.4.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination protège contre le tétanos, une maladie potentiellement très grave, causée par la toxine tétanique produite par *Clostridium tetani*. Des vaccinations de rappel régulières sont nécessaires pour assurer une protection durable.
- En cas de plaies à risque de tétanos (plaies contuses, morsures, plaies pénétrantes par échardes de bois ou épines, plaies contaminées par de la terre ou des déjections animales, et plaies négligées pendant plus de 6 heures), il est recommandé d'administrer des doses de vaccin supplémentaires (et éventuellement des immunoglobulines spécifiques), en fonction du statut vaccinal: voir *Tableau 12c*.

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre le tétanos fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).
- Un rappel doit en principe être administré tous les 10 ans (voir *Tableau 12b. dans 12.1.*).
- La vaccination contre le tétanos en cas de blessure est résumée dans le *Tableau 12c*.
- Pendant la grossesse, primovaccination contre le tétanos en l'absence de preuve d'une vaccination antérieure (CSS, Avis 8754, 2020).

## Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir le tétanos, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant une valence tétanique, voir
  - 12.1.3.3.
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.6.
  - 12.1.3.7.

## Contre-indications

- Voir 12.1.

## Effets indésirables

- Réactions locales telles qu'érythème, douleur et œdème, et gonflement ganglionnaire: surtout chez les personnes ayant déjà reçu plusieurs vaccinations de rappel; les réactions sont d'autant plus fréquentes et plus prononcées que l'intervalle entre les vaccinations de rappel est court.



- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [voir *Folia de juillet 2012*].
- Fièvre.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire. Le CSS recommande explicitement la primovaccination contre le tétanos pendant la grossesse en l'absence de preuve d'une vaccination antérieure.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions et précautions particulières

- Voir 12.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Primovaccination contre le tétanos à partir de l'âge de 13 ans:
  - 2 injections à 4-6 semaines d'intervalle, suivies d'une troisième injection 6 à 12 mois plus tard.
  - un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis* est utilisé: voir 12.1.3.3.
- Femmes enceintes qui n'ont pas de preuve de vaccination antérieure: 2 vaccinations pendant la grossesse et une vaccination de rappel pendant le post-partum.
- Vaccination de rappel contre le tétanos à partir de l'âge de 13 ans:
  - en principe tous les 10 ans.
  - Si la primovaccination a été correctement effectuée et si la dernière vaccination date de moins de 20 ans, une seule injection de rappel suffit.
  - Si la dernière vaccination date de plus de 20 ans, deux injections à 6 mois d'intervalle sont recommandées.
  - En cas de doute quant à la vaccination de base, il convient de suivre le schéma de primovaccination (voir plus haut).
  - Les vaccinations de rappel doivent se faire avec un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*: voir 12.1.3.3.
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir CSS, *Avis 9111 (2013)*.
- L'immunisation contre le tétanos en cas de blessure est résumée dans le *Tableau 12c*.

### 12.1.2.2. Vaccin contre la diphtérie

Vaccin à base d'anatoxine diphtérique inactivée. Ce vaccin n'est disponible que sous forme de vaccins combinés (voir 12.1.3.).

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Chez les enfants de moins de 13 ans, on utilise de préférence les vaccins contenant une quantité non réduite d'antigènes, en particulier pour la primovaccination. **A partir de l'âge de 13 ans, on utilise un vaccin contre la diphtérie avec une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI) afin de réduire le risque de réactions généralisées.**

#### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la diphtérie fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).



- Un rappel doit en principe être administré tous les 10 ans.

## Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence diphtérie, voir
  - 12.1.3.3.
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.6.
  - 12.1.3.7.

## Contre-indications

- Voir 12.1.

## Effets indésirables

- Érythème parfois douloureux ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [voir *Folia de juillet 2012*].
- Parfois de la fièvre et un malaise. Chez le jeune enfant, les réactions généralisées au vaccin contre la diphtérie sont rares.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions

- Voir 12.1.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Une vaccination de rappel est en principe administrée tous les 10 ans. Les vaccinations de rappel à partir de l'âge de 13 ans doivent se faire avec un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-coqueluche contenant des quantités réduites en anatoxine diphtérique et en antigènes de *Bordetella pertussis*: voir 12.1.3.3.
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir CSS, *Avis 9111 (2013)*.

### 12.1.2.3. Vaccin contre la coqueluche

Seul le vaccin à base d'antigènes purifiés (vaccin dit "acellulaire") est disponible, toujours en combinaison avec d'autres vaccins (voir 12.1.3.).

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La coqueluche est particulièrement dangereuse pour les nourrissons de moins de 6 mois. C'est pourquoi la primovaccination est prévue à un très jeune âge dans les calendriers vaccinaux de base (première dose à 8 semaines, y compris chez les prématurés).
- Vaccination pendant la grossesse et vaccination "cococon"
  - Pour protéger le jeune nourrisson dès ses premiers mois de vie, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse. La vaccination se fait à



chaque grossesse et de préférence entre les semaines 24 et 32 (mais elle peut se faire dès la 16e semaine et jusqu'en fin de la grossesse). Des études observationnelles montrent une protection des jeunes nourrissons contre la coqueluche confirmée en laboratoire (protection d'environ 80%) et la coqueluche sévère (combinaison d'hospitalisation et de décès) [voir *Folia de décembre 2022*].

- Si la mère n'a pas été vaccinée pendant la grossesse, le CSS recommande de la vacciner peu après l'accouchement, ainsi que l'entourage proche du nourrisson (vaccination « cocoon »). En effet, les adolescents et les adultes constituent une source importante d'infection par *Bordetella pertussis* pour les enfants n'ayant pas (encore) été complètement vaccinés.
- La vaccination de la mère pendant la grossesse paraît plus efficace pour protéger les jeunes nourrissons que la vaccination « cocoon », et elle est plus facile à mettre en œuvre [voir *Folia de décembre 2022*].
- Lorsque les adolescents et les adultes font une coqueluche, elle est généralement asymptomatique ou associée à de légers symptômes. Un traitement antibiotique ne diminue pas la durée de la maladie mais diminue toutefois la transmission de l'infection (voir *BAPCOG 11.5.2.12*).
- Chez les adultes et les adolescents à partir de 13 ans, on utilise un vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis*.

### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre la coqueluche fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1*). Pour consulter l'avis du CSS (Avis 9110, 2014), cliquez *ici*.
- Vaccination d'adultes pour la protection des jeunes nourrissons (Avis 8754, 2020):
  - vaccination de rappel des femmes enceintes à chaque grossesse (entre la 24 et la 32 semaine, mais elle peut se faire dès la 16e semaine et jusqu'en fin de la grossesse);
  - en l'absence de vaccination de rappel pendant la grossesse: vaccination en post-partum immédiat chez la mère et vaccination de rappel unique des adultes qui entrent en contact avec le nourrisson (vaccination « cocoon »).

### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la coqueluche, en primovaccination ou en rappel (selon le vaccin).
- Vaccination pendant la grossesse: prévention de la coqueluche chez le nourrisson.
- Pour les indications spécifiques et les limites d'âge des vaccins combinés contenant la valence coqueluche, voir
  - 12.1.3.3.
  - 12.1.3.4.
  - 12.1.3.5.
  - 12.1.3.7.

### Contre-indications

- Voir 12.1..

### Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [voir *Folia de juillet 2012*].
- Fièvre, irritabilité.
- Forte fièvre, épisodes d'hypotonie, convulsions (avec ou sans fièvre) (rare).

### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire. Le Conseil Supérieur de la Santé



recommande la vaccination contre la coqueluche à chaque grossesse chez toutes les femmes enceintes, entre la 24 et la 32 semaine de grossesse: voir les rubriques "Positionnement" et "Avis du Conseil Supérieur de la Santé".

- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions

- Voir 12.1.

## Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Le rapport bénéfique/risque de la vaccination doit être soigneusement évalué si, lors d'une vaccination antérieure contre la coqueluche, une forte fièvre, une hypotonie ou des pleurs persistants se sont manifestés dans les 48 heures suivant la vaccination, ou si des convulsions (avec ou sans fièvre) sont survenues dans les 3 jours suivant la vaccination.

## Administration et posologie

- Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Vaccination de rappel chez l'adolescent et chez l'adulte: une dose du vaccin avec une quantité réduite en antigènes de *Bordetella pertussis* (en association au vaccin contre le tétanos et la diphtérie, voir 12.1.3.3.).
- Vaccination de rattrapage (partielle ou complète): voir CSS, *Avis 9111 (2013).*

### 12.1.2.4. Vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b

Vaccin à base d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué à une protéine. Le vaccin monovalent n'est plus disponible en Belgique. Il existe cependant des vaccins combinés contenant Hib (voir 12.1.3.7.).

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- La vaccination vise à prévenir les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b, principalement les méningites et les épiglottites.
- La plupart des infections graves surviennent avant l'âge de 18 mois. C'est pourquoi la primovaccination est prévue à un très jeune âge dans les calendriers vaccinaux de base (première dose à 8 semaines). Au-delà de l'âge de 2 ans, le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre Hib uniquement chez les enfants à risque d'infections invasives (asplénie, immunodéficience). A partir de l'âge de 5 ans, la vaccination contre Hib n'a plus d'intérêt, sauf chez certains patients immunodéprimés et les patients aspléniques [voir *Avis CSS, Avis 9158 (2019)*]. Lorsque le vaccin monovalent (Act Hib®) doit être utilisé, et non le vaccin hexavalent, il est possible de l'importer de l'étranger (voir *Intro.2.2.15.*).
- Le vaccin ne protège pas contre les infections des voies respiratoires causées par les formes non capsulées d'*Haemophilus influenzae*.

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- La vaccination contre *Haemophilus influenzae* type b fait partie du calendrier vaccinal de base (voir *Tableau 12a. dans 12.1.*).

## Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir les infections invasives dues à Hib, en primovaccination ou en rappel (voir aussi 12.1.3.7.).

## Contre-indications

- Voir 12.1.



## Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Fièvre, rash, irritabilité, somnolence, pleurs prolongés: rare.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions

- Voir 12.1.

## Précautions particulières

- Même chez un enfant vacciné, toute suspicion d'infection grave à *Haemophilus influenzae* type b doit être traitée immédiatement par des antibiotiques.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des nourrissons: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
- Primovaccination après l'âge de 12 mois: une seule dose suffit chez les personnes immunocompétentes.

### 12.1.2.5. Vaccin contre les infections à méningocoques

Trois types de vaccins méningococciques sont disponibles en Belgique:

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- L'incidence des infections invasives à méningocoque est faible, mais la morbidité et la mortalité sont importantes. Le risque d'une infection à méningocoque existe à tout âge, mais il est le plus important chez les jeunes enfants et les adolescents.
- Contrairement aux autres types de méningocoques, il n'est pas possible de développer un vaccin polysaccharidique conjugué pour le **méningocoque B**, ce qui constitue un inconvénient pour l'immunogénicité des vaccins contre le méningocoque B.
- **Vaccins contre le méningocoque de sérogroupe B**
  - Les vaccins contre le méningocoque B n'ont aucun effet sur le portage oro-pharyngé, et donc aucun effet sur la transmission, et n'assurent pas l'immunité de groupe.
  - Il existe un vaccin qui peut être utilisé dès l'âge de 2 mois (Bexsero®) et un vaccin qui peut être utilisé à partir de l'âge de 10 ans (Trumenba®).
    - Bexsero® protège partiellement le nourrisson vacciné contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B. La protection perdure vraisemblablement pendant 2 ans [voir *Folia d'août 2023*].
    - Trumenba®, l'autre vaccin contre le méningocoque B, ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 10 ans [voir *Informations récentes dans les Folia d'octobre 2019*].
    - Il n'y a pas d'études comparatives entre Bexsero® et Trumenba®.
  - Compte tenu des incertitudes quant à l'ampleur de l'efficacité et la durée de protection de cette vaccination contre une maladie très grave mais rare, la question de la vaccination reste un dilemme. Le rapport coût-efficacité doit également être pris en considération: voir *Folia d'août 2023*.
  - La vaccination contre le méningocoque B ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base du Conseil Supérieur de la Santé (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé").
- **Vaccins conjugués contre le méningocoque de sérogroupe C**



- Les vaccins contre le méningocoque de sérotype C induisent une bonne réponse immunitaire, même chez les très jeunes enfants, et induisent une immunité de groupe.
- La durée exacte de protection n'est pas connue, mais certaines données indiquent que l'immunité diminue à l'adolescence.
- **Vaccins conjugués contre le méningocoque des sérotypes A, C, W, et Y**
  - Les vaccins contre le méningocoque des sérotypes A, C, W, et Y induisent une bonne réponse immunitaire.
  - La durée exacte de protection n'est pas connue. La quantité d'anticorps et la protection contre les maladies invasives diminuent dès 3 à 5 ans après la vaccination, surtout si les enfants ont été vaccinés à un jeune âge. Chez les personnes vaccinées avec Nimenrix® à l'âge de 11 ans ou plus, une réponse immunitaire persistant pendant 10 ans a été constatée.
  - La vaccination contre les méningocoques ACWY figure dans le calendrier vaccinal de base du Conseil Supérieur de la Santé (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé").
- **Vaccination des contacts d'un cas index** atteint d'une maladie invasive à méningocoques (vaccination post-exposition, par exemple dans les écoles ou les clubs sportifs):
  - Pour la mise en œuvre de la vaccination post-exposition, il est recommandé de demander conseil auprès des cellules de surveillance des maladies infectieuses des Communautés: Fédération Wallonie-Bruxelles (*région Wallonne (AVIQ), Bruxelles Capitale*); *Communauté flamande*.
  - Pour les recommandations sur l'antibioprophylaxie et la vaccination éventuelle des contacts: *site web de la Fédération Wallonie-Bruxelles (AVIQ) et site Web de la Communauté flamande*.
- **Voyages** [voir *Folia de mai 2019* et *Wanda for doctors (Meningococcal disease)*):
  - La méningite à méningocoque est endémique dans les régions subsahariennes. La vaccination contre les méningocoques A,C,W et Y est recommandée chez les personnes qui voyagent pendant la période sèche (de fin décembre à fin juin) dans les pays de la ceinture de la méningite subsaharienne, et qui y entrent en contact étroit avec la population locale (p.ex. voyages en transports en commun) ou qui y séjournent pendant plus de 4 semaines, ou chez les personnes présentant une dysfonction splénique (p.ex. en cas de drépanocytose).
  - Les autorités saoudiennes exigent la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y en cas de pèlerinage à la Mecque (à partir de l'âge de 2 ans).
- **Remboursement (INAMI) et distribution (communautés)** [situation au 01/01/2024].
  - Les vaccins contre le méningocoque ne sont pas remboursés.
  - Nimenrix® (vaccin contre le méningocoque des sérotypes ACWY) est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a*.

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Dans son avis de juillet 2019 (*Avis 9485*, avec discussion dans les *Folia d'octobre 2019*), le Conseil Supérieur de la Santé recommande de remplacer le vaccin contre le méningocoque de sérotype C par le vaccin contre les méningocoques A, C, W et Y et d'administrer également 1 dose du vaccin contre les méningocoques A, C, W et Y à l'âge de 15-16 ans. C'est surtout une protection supplémentaire contre les sérotypes W et Y qui est visée.
- Le Conseil Supérieur de la Santé ne recommande pas la vaccination systématique avec le vaccin contre le méningocoque de sérotype B (*CSS, Avis 9485, 2019*). Le CSS indique que la vaccination peut être envisagée "individuellement" chez les enfants de 2 mois à 5 ans et les adolescents de 15 à 19 ans. Les arguments contre la vaccination systématique des nourrissons sont le faible rapport coût-efficacité (vaccin coûteux et maladie rare) et l'absence d'immunité de groupe. La vaccination est toutefois recommandée dans les groupes à risque (personnes présentant une asplénie et certaines autres formes d'immunodéficience).

## Indications (synthèse du RCP)

- **Vaccins contre le méningocoque de sérotype B:** immunisation active pour la prévention contre les



maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 mois (Bexsero®) ou à partir de l'âge de 10 ans (Trumenba®).

- **Vaccins contre le méningocoque de sérotype C:** immunisation active pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype C chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 mois.
- **Vaccins contre le méningocoque des sérotypes A, C, W et Y:** immunisation active pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype A, C, W et Y chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®) ou à partir de l'âge de 2 ans (Menveo®).

## Contre-indications

- Voir 12.1.

## Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection: très fréquent.
- Fièvre, céphalées, myalgies, rash, somnolence et irritabilité, diarrhée, nausées: fréquent. L'incidence de la fièvre augmente lorsque Bexsero® est administré en même temps que d'autres vaccins chez les jeunes enfants.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions

- Voir 12.1.

## Précautions particulières

- Même chez un enfant vacciné, toute suspicion d'infection grave à méningocoques doit être traitée immédiatement par des antibiotiques.
- Même chez une personne vaccinée, l'antibiothérapie prophylactique doit être envisagée en cas de contact avec un patient atteint d'une infection à méningocoque. On demandera à ce sujet l'avis des services compétents. Pour la Fédération Wallonie-Bruxelles, voir site Web de la Région wallonne (AVIQ) et site Web de Bruxelles-Capitale. Voir site Web de la Communauté flamande.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Vaccin méningococcique C: primovaccination chez les enfants: voir Tableau 12a. dans 12.1.
- Vaccin méningococcique A, C, W, Y:
  - L'âge à partir duquel le vaccin peut être utilisé varie selon le RCP: à partir de 6 semaines pour Nimenrix®; à partir de 2 ans pour Menveo®.
  - Primovaccination des enfants selon l'avis du CSS (pour remplacer le vaccin monovalent contre le méningocoque de sérotype C): 1 dose à l'âge de 15 mois; dose de rappel à l'âge de 15 à 16 ans.
  - Dans le cadre de voyages (voir *Wanda for doctors (Meningococcal disease)*):
    - Enfants à partir de 1 an et adultes: 1 injection, au moins 10 jours avant le départ (dans certains cas d'immunodépression, 2 doses sont recommandées).
    - Enfants de moins de 1 an:
      - enfant de 6 semaines à 6 mois: 2 doses à 2 mois d'intervalle;
      - enfant de 6 mois à 1 an: 1 dose;



- en cas de vaccination avant l'âge de 1 an, un rappel doit être administré à l'âge de 1 an, au moins 2 mois après la dernière dose;
- En cas d'exposition persistante, un rappel de vaccination est recommandé.
- Si un vaccin monovalent contre le méningocoque C a été administré préalablement, le vaccin contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y ne peut être administré qu'après un intervalle d'au moins deux semaines.
- Vaccin méningococcique B (ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base).
  - L'âge à partir duquel le vaccin peut être utilisé varie selon le RCP: à partir de 2 mois pour Bexsero®; à partir de 10 ans pour Trumenba®.
  - Nourrissons < 1 an (schéma préférentiel du CSS): 1 dose à 8 semaines, 2 dose à 16 semaines, suivie d'une vaccination de rappel à l'âge de 11 à 14 mois. En cas de co-administration avec un vaccin du calendrier vaccinal de base, l'administration prophylactique de paracétamol peut être envisagée.
  - Adolescents (15-19 ans) et groupes à risque: deux injections à au moins 1 mois d'intervalle (Bexsero®) ou 6 mois d'intervalle (Trumenba®); une dose de rappel est à envisager chez les personnes des groupes à risque.

### 12.1.2.6. Vaccin contre les infections à pneumocoques

Il existe deux types de vaccins contre les infections à pneumocoques:

- un vaccin polysaccharidique non conjugué contre 23 types de pneumocoques (PPV23),
- des vaccins polysaccharidiques conjugués contre 13 (PCV13), 15 (PCV15) ou 20 (PCV20) types de pneumocoques. Le vaccin PCV10 n'est plus disponible depuis janvier 2022.

#### Positionnement

- Voir 12.1.
- Les vaccins antipneumococques non conjugués induisent généralement une réponse immunitaire moins forte, et probablement moins protectrice, que les vaccins conjugués.
- Adultes [voir Folia de novembre 2022]
  - Les adultes à haut risque de développer une infection sévère à pneumocoque (notamment les patients immunodéprimés) constituent le groupe cible prioritaire pour la vaccination. Dans d'autres groupes cibles à risque beaucoup plus faible, comme les plus de 65 ans en bonne santé, il convient d'évaluer les bénéfices en fonction des risques et du coût, mais on ne dispose pas toujours de toutes les données nécessaires pour une telle évaluation.
  - Il n'existe toujours pas de données issues d'études cliniques rigoureuses concernant la protection des adultes à haut risque de développer une infection grave à pneumocoque et la protection des patients présentant une comorbidité importante, pour aucun vaccin antipneumococcique.
  - Chez les personnes âgées sans comorbidité importante, une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (y compris la bactériémie) a été observée avec le PPV23 et le PCV13 dans certaines études. Avec le PCV13, on a également observé une protection partielle contre la pneumonie acquise en communauté (PAC) pour les sérotypes inclus dans le vaccin.
  - Le PCV15 et le PCV20 n'ont pas fait l'objet d'études ayant utilisé des critères d'évaluation cliniques. Le PCV15 est aussi immunogène que le PCV13 vis-à-vis des sérotypes communs. Le PCV20 est aussi immunogène que le PCV13 et le PPV23 vis-à-vis des sérotypes communs, excepté pour le sérotype 8: la réponse immunitaire au sérotype 8 (*prédominant en Belgique en 2021*) était plus faible avec le PCV20 qu'avec le PPV23 et n'a pas atteint la limite de "non-infériorité".
- Enfants [voir Folia de mars 2023]
  - La vaccination des nourrissons et enfants par le vaccin polysaccharidique conjugué PCV13 confère une protection partielle contre les infections invasives à pneumocoques (p.ex. bactériémie, méningite); la protection contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie est moins certaine.
  - Les trois vaccins polysaccharidiques conjugués (PCV13, PCV15 et PCV20) sont autorisés pour les nourrissons, les enfants et les adolescents.



- Le PCV15 a suscité une réponse immunitaire non inférieure à celle du PCV13 pour les sérotypes communs (bien que globalement la réponse immunitaire était numériquement légèrement inférieure avec le PCV15 par rapport au PCV13), et a suscité une réponse immunitaire supérieure pour les deux sérotypes uniques au PCV15. Malheureusement, il manque des données sur la protection clinique conférée par le PCV15 et le PCV20.
- Le PCV20 a suscité une réponse immunitaire inférieure à celle du PCV13 pour les sérotypes communs, et a suscité une réponse immunitaire supérieure pour les sérotypes propres au PCV20. La réponse immunitaire inférieure pour les sérotypes communs pourrait avoir un impact sur la durée de protection. Le PCV20 (schéma 3+1) nécessite une dose supplémentaire par rapport au PCV13 et au PCV15 (schémas 2+1). Pour le PCV20 la balance bénéfico-risque du schéma habituel 2+1 a été estimée défavorable (efficacité insuffisante). [Voir Folia d'avril 2024]
- Malheureusement, il manque des données sur la protection clinique conférée par le PCV15.
- Un suivi continu de l'évolution de l'épidémiologie et des sérotypes circulants, aussi bien chez les nourrissons et les enfants, que chez les adultes, reste essentiel. Il a en effet été décrit qu'une utilisation prolongée et à grande échelle de ces vaccins est susceptible d'induire un glissement vers des sérotypes non présents dans les vaccins. En raison d'une augmentation du nombre d'infections invasives à pneumocoques causées par le sérotype 19A chez les jeunes enfants, le PCV10 a été remplacé par le PCV13 dans le calendrier vaccinal de base en 2019 [voir Folia d'août 2019], et le calendrier vaccinal des enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques a été adapté en 2021 (voir rubrique « Avis du Conseil Supérieur de la Santé »).
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/04/2024].
  - Prevenar 20® (PCV20, auparavant Apexxnar®) est remboursé sous certaines conditions chez des adultes dans certains groupes à risque (cliquez sur le symbole au niveau de la spécialité). La mention "régime du tiers payant applicable" sur la prescription est suffisante pour obtenir le remboursement. Les autres vaccins antipneumococques ne sont pas remboursés.
  - Prevenar 13® (PCV13) est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a*.

## Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Adultes
  - CSS, *Avis 9674, septembre 2022*
  - La vaccination antipneumococcique est recommandée dans les groupes suivants:
    - adultes à risque accru d'infection pneumococcique (16 à 85 ans): patients immunodéprimés, patients présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, une drépanocytose ou une hémoglobinopathie, une fuite du liquide céphalo-rachidien, ou porteurs d'un implant cochléaire;
    - adultes présentant une comorbidité (50 à 85 ans): affection chronique cardiaque, pulmonaire, hépatique ou rénale, maladies neuromusculaires chroniques avec risque de pneumopathie par fausse déglutition, diabète, abus d'alcool, tabagisme;
    - adultes en bonne santé de 65 à 85 ans.
  - Au-delà de l'âge de 85 ans, la vaccination antipneumococcique peut être envisagée sur une base individuelle (manque de données d'efficacité).
- Enfants
  - La vaccination contre les infections à pneumocoques fait partie du calendrier vaccinal de base. Chez les nourrissons et les enfants, le PCV13 est utilisé dans les deux communautés: voir *Tableau 12a. dans 12.1.*
  - Suite à l'extension d'indication du PCV15 aux enfants et adolescents, le CSS conclut que le PCV13 et le PCV15 sont des options équivalentes pour la vaccination de base des nourrissons et des enfants contre le pneumocoque (CSS, *Avis 9746, janvier 2023*). La prévention des infections invasives à pneumocoque chez le jeune enfant est l'objectif principal de cette vaccination. Le sérotype 19A, présent dans les deux vaccins, est pour l'instant la principale cause d'infections invasives à



pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans. Une proportion significative de sérotypes non présents dans le PCV13 et le PCV15 est également responsable de ces infections invasives.

- Le CSS n'a pas encore rendu d'avis sur l'utilisation du PCV20 chez les nourrissons et les enfants (situation au 1 avril 2024).
- Des calendriers de vaccination spécifiques sont proposés pour les enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques: voir l'avis du CSS (*Avis 9600, 2021*). On distingue les enfants à « haut risque » et les enfants à « risque modéré » (*voir rubrique « Administration et posologie »*).

## Indications (synthèse du RCP)

- Vaccin antipneumococcique non conjugué (PPV23): immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les personnes à partir de l'âge de 2 ans qui ont un risque accru d'infection à pneumocoques.
- Vaccins antipneumococciques conjugués (PCV13, PCV15, PCV20): immunisation active contre les sérotypes de pneumocoques présents dans les vaccins, chez les nourrissons à partir de 6 semaines, les enfants, les adolescents et les adultes.

## Contre-indications

- *Voir 12.1.*

## Effets indésirables

- Érythème, induration et douleur au site d'injection (fréquents).
- Fièvre, douleurs musculaires ou articulaires.

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions

- *Voir 12.1.*

## Précautions particulières

- La revaccination avec le PPV23, après une administration antérieure de PPV23, ne peut être effectuée qu'au plus tôt après trois ans, afin de limiter le risque de réactions locales et systémiques.
- En raison de la gravité des infections pneumococciques, surtout chez les patients splénectomisés et les patients âgés, toute suspicion d'infection pneumococcique sera traitée immédiatement par des antibiotiques. Cela vaut également pour les sujets vaccinés étant donné que la protection conférée par les vaccins est incomplète, et que tous les sérotypes ne sont pas présents dans les vaccins.

## Administration et posologie

- *Voir 12.1.*
- **Adultes** (*Avis CSS, septembre 2022, voir la rubrique « Avis du Conseil Supérieur de la Santé » pour plus de détails sur les groupes cibles*)
  - Primovaccination
    - Schéma préférentiel dans tous les groupes cibles: 1 dose de PCV20.
    - Schéma alternatif: 1 dose de PCV15 suivie d'une dose de PPV23 à un intervalle de
      - au moins 8 semaines chez les adultes à risque accru d'infection pneumococcique et les adultes présentant une comorbidité,
      - au moins 1 an chez les personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans.
    - « Schéma de second choix » dans le groupe cible des « personnes en bonne santé âgées de 65 à



85 ans »: 1 dose de PPV23.

- Revaccination:
  - Adultes à risque accru d'infection pneumococcique: 1 dose de PPV23 tous les 5 ans.
  - Adultes présentant une comorbidité: 1 dose de PPV23 une seule fois 5 ans après la primovaccination. En cas de comorbidité sous-jacente grave, une dose de PPV23 tous les 5 ans doit être envisagée.
  - Personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans: aucune revaccination n'est recommandée.
- Chez les personnes ayant été vaccinées uniquement au moyen du PPV23 par le passé, il est recommandé d'administrer 1 dose de PCV20, puis d'administrer le PPV23 pour la(les) revaccination(s) éventuelle(s).
- Chez les personnes ayant déjà été vaccinées avec le PCV13 par le passé, seul le PPV23 est recommandé (revaccination(s)).
- Si l'on décide de vacciner une personne âgée de plus de 85 ans, le CSS recommande le schéma proposé pour les « personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans ».
- **Enfants (Avis CSS)**
  - **Enfants sans risque accru.** Le schéma de primovaccination est le même pour le PCV13 et le PCV15
    - Nourrissons: 3 doses (2+1), à l'âge de 8 semaines, 16 semaines et 12 mois (voir aussi *Tableau 12a dans 12.1.*).
    - Prématurés (< 37 semaines): 4 doses (3+1), à l'âge de 8 semaines, 12 semaines, 16 semaines et 12 mois.
  - **Enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques**, avec une distinction entre enfants à « haut risque » (c.-à-d. les enfants présentant une immunodépression, une asplénie anatomique ou fonctionnelle, une fuite de liquide céphalo-rachidien ou porteurs d'un implant cochléaire) et les enfants à « risque modéré » (p.ex. les enfants présentant une maladie cardiaque chronique, une pneumopathie chronique, une maladie rénale ou hépatique chronique):
    - Enfants à risque accru, âgés de 2 à 12 mois: schéma vaccinal de base (PCV13) + 1 dose de rappel avec PCV13 au moins 8 semaines après l'âge d'un an (seulement chez les enfants à « haut risque ») + 1 dose de PPV23 après l'âge de 2 ans.
    - Enfants à risque accru, âgés de plus d'un an: des schémas spécifiques sont proposés en fonction des vaccinations antipneumococciques antérieures et en fonction du niveau de risque (« haut risque » ou « risque modéré »).
    - Une vaccination de rappel avec le PPV23 tous les 5 ans est recommandée chez les enfants à « haut risque ».

### 12.1.2.7. Vaccin contre la tuberculose (BCG)

Vaccin à base de bactéries vivantes atténuées.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Il existe très peu d'indications pour la vaccination BCG en Belgique, qui doit être administrée avant l'âge de 5 ans (voir rubrique "Avis du Conseil supérieur de la santé"). La vaccination BCG confère aux nouveau-nés et aux enfants une protection de 50 à 70% contre le développement de toutes les formes de tuberculose et de 75 à 90% contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire, pendant 10 ans. Le vaccin ne confère aucune protection ou une protection très limitée chez l'adulte.
- Les bactéries contenues dans le vaccin ne sont pas transmissibles.
- Voyages: la vaccination BCG du voyageur ordinaire n'est pas indiquée [voir *Wanda for doctors (Tuberculosis) et Folia de mai 2019*].

#### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir Avis 8821, 2013.



- La vaccination est à envisager chez les enfants de moins de 5 ans faisant un voyage prolongé dans des régions fortement endémiques, p.ex. lorsqu'un enfant d'immigrés part fréquemment ou pour une assez longue durée vers le pays d'origine (*voir Wanda for doctors (Tuberculosis)*).

## Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la tuberculose.

## Contre-indications

- *Voir 12.1.*
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*);
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières" en 12.1.*)
- Infections aiguës ou chroniques, y compris infections tuberculeuses.
- Mauvais état général.

## Effets indésirables

- Douleur, érythème ou induration au site d'injection, pouvant persister plusieurs jours.
- Fièvre.
- Infection généralisée et ostéomyélite (rare).
- Ulcères cutanés à évolution lente et adénites suppurées (rare).

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:**
  - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
  - Lorsqu'un médicament biologique (inhibiteur du TNF, inhibiteur de l'interleukine...) a été poursuivi au-delà de la 22e semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant atténué doit être reportée jusqu'après l'âge de 6 mois [*Avis CSS 9158 (2019)* et *Folia de mars 2021*]. Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson sont indétectables.
- **Allaitement:** les données sont insuffisantes pour effectuer une évaluation des risques. Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

## Interactions

- *Voir 12.1.*

## Précautions particulières

- Chez une personne vaccinée, les tests à la tuberculine ont une valeur diagnostique beaucoup plus faible, et ce faux sentiment de sécurité peut retarder le diagnostic de la tuberculose.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [*voir 12.1. rubrique « Précautions particulières » et Folia de mars 2021*].

## Administration et posologie

- *Voir 12.1.*



- L'administration se fait par voie intradermique stricte.
- Une seule administration.
- Le vaccin BCG n'est pas disponible en Belgique à l'heure actuelle. Un pharmacien en possession d'une ordonnance nominative et d'une déclaration du médecin peut l'importer de l'étranger [voir *Intro.2.2.15.*].

### 12.1.2.8. Vaccin contre la fièvre typhoïde

Un seul type de vaccin est disponible en Belgique: le vaccin injectable avec un polysaccharide capsulaire. Le vaccin oral avec des bactéries vivantes atténuées n'est plus disponible depuis avril 2021.

#### Positionnement

- Pour des informations générales (notamment sur les vaccinations de base), voir 12.1.
- La protection apparaît à partir de la troisième semaine après la vaccination, et persiste environ 3 ans.
- La protection n'est pas complète (60-70%). Des mesures générales d'hygiène sont donc extrêmement importantes.
- Voyages: la vaccination est spécialement recommandée pour les voyages de plus de 3 semaines vers le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh, Népal) [voir *Wanda for doctors: Typhoid fever* et *Typhoid fever vaccination* et *Folia de mai 2019*].

#### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la fièvre typhoïde causée par *S. typhi*, à partir de l'âge de 2 ans.

#### Contre-indications

- Voir 12.1.

#### Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies et réactions cutanées.

#### Grossesse et allaitement

- **Grossesse (vaccin injectable):** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement (vaccin injectable):** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 12.1.

#### Interactions

- Voir 12.1.

#### Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Le vaccin doit être conservé au réfrigérateur.

#### Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Adultes et enfants à partir de l'âge de 2 ans: 1 injection, au moins 14 jours avant le départ.

### 12.1.2.9. Vaccin contre le choléra

Vaccin à base de vibrions cholériques du sérotype O1 inactivés et de la toxine sous-unité B biogénétique. Le vaccin n'est plus disponible depuis juillet 2021.



## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Le vaccin, administré par voie orale, offre une protection contre *V. cholerae* du sérotype O1, mais la protection n'est que partielle et temporaire; le vaccin ne protège pas contre *V. cholerae* du sérotype O139 et d'autres espèces de *Vibrio*. L'Organisation Mondiale de la Santé considère que la vaccination anticholérique a une place dans les zones où le choléra est endémique, lors des crises humanitaires associées à un risque de choléra et pendant les flambées épidémiques de choléra, mais toujours parallèlement à d'autres mesures préventives et stratégies de lutte [Note de synthèse de l'OMS – août 2017].
- Voyages: la vaccination contre le choléra n'est pas indiquée chez le voyageur ordinaire [voir Folia de mai 2019].

## Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active contre la maladie causée par *Vibrio cholerae* sérotype O1 chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 ans.

## Contre-indications

- Voir 12.1.
- Affection gastro-intestinale aiguë.

## Effets indésirables

- Surtout des légers troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, crampes, nausées, diarrhée).
- Fièvre (rare).

## Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

## Interactions

- Voir 12.1.
- Diminution de l'efficacité du vaccin en cas d'association à la chloroquine.

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Le vaccin est administré par voie orale, après sa dilution dans une solution d'hydrogencarbonate préparée à partir des granulés effervescents joints à la suspension.

### 12.1.3. Vaccins combinés

#### 12.1.3.1. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués.

## Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rougeole, voir 12.1.1.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre les oreillons, voir 12.1.1.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rubéole, voir 12.1.1.4..
- Les vaccins monovalents n'étant plus disponibles, le vaccin combiné est administré à tous les âges où la



vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole est indiquée.

- Nourrissons et enfants: la vaccination rougeole-rubéole-oreillons est incluse dans le calendrier vaccinal de base: *voir Tableau 12a.*
- Adultes:
  - personnes nées après 1970 qui n'ont pas été vaccinées ou n'ont reçu qu'une seule dose du vaccin dans leur enfance : la vaccination RRO est recommandée [*Avis CSS 9111 - Vaccination de rattrapage*].
  - personnes nées avant 1970: ces personnes sont considérées comme immunisées parce que ces maladies étaient endémiques en Belgique avant 1970.
  - femmes ayant un désir de grossesse, *voir 12.1.1.4.*
- Les virus vaccinaux ne sont pas transmissibles. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption post-vaccinale (à cause de la valence rougeole) [*CSS, Avis 9158 (2019) Patients ID et vaccination*].
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024]
  - Les vaccins rougeole-rubéole-oreillons sont remboursés par l'INAMI (en catégorie b).
  - M.M.R. VaxPro® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: *voir Tableau 12a.*
  - M.M.R. VaxPro® est également mis à disposition gratuitement par les communautés dans certains groupes cibles d'adultes: *voir Tableau 12b.*

### **Avis du Conseil Supérieur de la Santé**

- La vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons fait partie du calendrier vaccinal de base (*voir Tableau 12a. dans 12.1.*).
- *Voir aussi 12.1.2., 12.1.3. et 12.1.4.*

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Immunisation active contre la rougeole, la rubéole et les oreillons chez les enfants à partir de 12 mois (exceptionnellement à partir de l'âge de 9 mois).

### **Contre-indications**

- *Voir 12.1.*
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*);
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en 12.1.).
- Tuberculose active non traitée (risque d'exacerbation).

### **Effets indésirables**

- Réactions locales, telle une sensation de brûlure au site d'injection, surtout en cas d'administration sous-cutanée.
- Fièvre, parfois élevée, après 5 à 10 jours.
- Exanthème et/ou douleurs articulaires après 5 à 10 jours.
- Adénopathie (rare).
- Inflammation des parotides.
- Thrombocytopénie et purpura: très rare.
- Le test tuberculinique peut être atténué ou être négatif jusqu'à six semaines après la vaccination.

### **Grossesse et allaitement**

- **Grossesse:**
  - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débiter une grossesse**



**dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.

- **Allaitement:**
  - Lorsque la mère n'a pas ou pas suffisamment d'anticorps contre la rubéole, elle peut être vaccinée avec le vaccin rougeole-rubéole-oreillons pendant la période d'allaitement (y compris juste après l'accouchement). Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle.
  - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

## Interactions

- Voir 12.1.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.

## Précautions particulières

- Voir 12.1.
- Être attentif au fait que la fièvre peut survenir tardivement.
- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. rubrique « Précautions particulières » et Folia de mars 2021].

## Administration et posologie

- Voir 12.1.
- Primovaccination des enfants: voir Tableau 12a. dans 12.1.
- Lorsqu'un enfant a reçu une vaccination précoce avant l'âge recommandé de 12 mois, p.ex. dans le cadre d'un voyage, cela ne compte pas comme vaccination de base. L'enfant doit recevoir une vaccination définitive à l'âge de 12 mois (au moins un mois après la vaccination précoce), puis suivre le schéma de vaccination classique.
- Lorsque la vaccination est indiquée chez un adulte (p.ex. chez un adulte n'ayant jamais eu la rougeole et n'ayant pas été vacciné contre la rougeole): 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle; lorsqu'une dose a déjà été administrée dans le passé, une seule dose supplémentaire suffit.

### 12.1.3.2. Vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

Vaccin combiné à base de virus vivants atténués.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rougeole, voir 12.1.1.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre les oreillons, voir 12.1.1.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la rubéole, voir 12.1.1.4..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la varicelle, 12.1.1.9.1..
- Les indications de ce vaccin combiné sont limitées pour les raisons suivantes:
  - Chez la grande majorité des enfants, la varicelle est une infection bénigne et spontanément résolutive. Par conséquent, la vaccination contre la varicelle ne figure pas dans le calendrier vaccinal de base. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) ne recommande pas la vaccination systématique des enfants. Le CSS recommande toutefois la vaccination dans certains groupes à risque d'enfants, adolescents et adultes (voir rubrique "Avis du Conseil Supérieur de la Santé" dans 12.1.1.9.).



- Par ailleurs, avec le vaccin combiné, le risque de réactions locales et de convulsions fébriles est plus élevé qu'avec le vaccin RRO et le vaccin contre la varicelle (voir la rubrique "Effets indésirables").
- Une protection optimale contre la varicelle nécessite deux injections à un intervalle de 4 à 6 semaines. L'administration de deux doses du vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à un tel intervalle conduit inutilement à deux expositions aux composants "rougeole-oreillons-rubéole" en peu de temps.
- Les virus vaccinaux ne sont pas transmissibles. Toutefois, il est recommandé d'éviter temporairement tout contact avec un patient immunodéprimé lorsque la personne vaccinée présente une éruption post-vaccinale (à cause des valences rougeole et varicelle) [CSS, *Avis 9158 (2019) Patients ID et vaccination*].

### **Avis du Conseil Supérieur de la Santé**

- Voir les points 12.1.1.2., 12.1.1.3., 12.1.1.4. et 12.1.1.9.

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Immunisation active contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle chez les enfants à partir de 12 mois (exceptionnellement à partir de 9 mois).

### **Contre-indications**

- Voir 12.1.
- Grossesse (sauf si risque d'infection avec effets néfastes pour la mère et l'enfant, voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Immunodéficience et immunosuppression (voir *Avis CSS 9158, 2019*) et *rubrique "Précautions particulières"* en 12.1).

### **Effets indésirables**

- Réactions locales au site d'injection: plus fréquentes qu'avec le vaccin RRO et le vaccin contre la varicelle.
- Risque accru de convulsions fébriles après administration de la première dose du vaccin combiné chez les enfants de 12 mois à 12 ans, par rapport à une administration simultanée, à des sites d'injection distincts, du vaccin rougeole-oreillons-rubéole et du vaccin contre la varicelle.

### **Grossesse et allaitement**

- **Grossesse:**
  - Il est **préférable de ne pas administrer de vaccin vivant pendant la grossesse**, sauf si l'infection présente un risque évident pour la mère et l'enfant. **Il est conseillé de ne pas débuter une grossesse dans le mois suivant l'administration d'un vaccin vivant atténué.** Il s'agit d'un conseil de prudence: il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire lié à l'administration d'un vaccin vivant peu avant ou pendant la grossesse.
- **Allaitement:**
  - Les données limitées ne suggèrent pas d'effets indésirables chez le nourrisson dont la mère a été vaccinée pendant la période d'allaitement. Dans de très rares cas, de légers symptômes de rubéole ont été signalés chez le nourrisson suite à la vaccination maternelle avec le vaccin RRO.
  - Attention: il est déconseillé de vacciner avec un vaccin vivant atténué les mères allaitant un enfant avec une immunité réduite.

### **Interactions**

- Voir 12.1.
- Il est préférable de ne pas administrer simultanément le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, mais de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines. Si ce n'est pas possible, ils peuvent être administrés simultanément, mais sur un membre différent.



## Précautions particulières

- En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination avec des vaccins vivants doit être effectuée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur [voir 12.1. rubrique “Précautions particulières” et Folia de mars 2021].

### 12.1.3.3. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche (adolescent et adulte)

Vaccin combiné à base d’anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d’anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite,) et d’antigènes du *Bordetella pertussis* (en quantité réduite).

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, voir 12.1.2.3..
- Les vaccins individuels et le vaccin tétanos-diphtérie ne sont plus disponibles en Belgique. Par conséquent, ce vaccin combiné est administré à toutes les personnes âgées de plus de 13 ans lorsque la vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche est requise.
- Ces vaccins contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg) peuvent être utilisés chez les adolescents, à partir de l’âge de 13 ans, et chez l’adulte, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel. Chez les enfants de moins de 13 ans, il est préférable d’utiliser d’autres vaccins, contenant une quantité non réduite d’antigènes, en particulier pour la primovaccination.
- Voir Tableau 12c. concernant la vaccination contre le tétanos en cas de blessure.
- Remboursement (INAMI) et distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
  - Boostrix® est remboursé sous certaines conditions (en catégorie b, cliquer sur le symbole **b**<sup>!</sup> au niveau de la spécialité).
  - Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir Tableau 12a.
  - Boostrix® est mis à disposition gratuitement par les communautés pour certains groupes cibles d’adultes: voir Tableau 12b.

#### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos et la coqueluche.
  - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l’âge de 4 ans, mais voir rubrique “Positionnement”).
  - Pour la primovaccination ou pour compléter une primovaccination chez les adolescents et les adultes.
- Vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson.

#### Contre-indications

- Voir 12.1.

#### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n’existe aucune preuve clinique d’un effet tératogène ou d’une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d’allaitement.



#### 12.1.3.4. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (adolescent et adulte)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite), d'antigènes de *Bordetella Pertussis* (en quantité réduite) et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

##### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, voir 12.1.2.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, voir 12.1.2.3..
- Ces vaccins contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg) peuvent être utilisés chez les adolescents, à partir de l'âge de 13 ans, et chez l'adulte, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel. Chez les enfants de moins de 13 ans, d'autres vaccins, contenant une quantité non réduite d'antigènes, sont de préférence utilisés pour la vaccination diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite, en particulier pour la primovaccination.
- Les vaccins individuels contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, et le vaccin tétanos-diphtérie, ne sont plus disponibles en Belgique.

##### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.

##### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite:
  - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 3 ans, mais voir la rubrique "Positionnement").
  - Pour la primovaccination ou compléter une primovaccination chez les adolescents et les adultes.
- Vaccination des femmes enceintes pour protéger le nourrisson.

##### Contre-indications

- Voir 12.1.

##### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

#### 12.1.3.5. Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (nourrisson et enfant)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée, d'anatoxine tétanique inactivée, d'antigènes du *Bordetella pertussis* et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

##### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, voir 12.1.2.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, voir 12.1.2.3..
- Ce vaccin est destiné aux enfants de moins de 13 ans. A partir de l'âge de 13 ans, d'autres vaccins sont



utilisés, contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI) et en antigènes de *Bordetella pertussis* (< 25 µg).

- Distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
  - Infanrix-IPV® est mis à disposition gratuitement par les communautés dans le cadre de la vaccination de base: voir *Tableau 12a*.

### **Avis du Conseil Supérieur de la Santé**

- Voir *12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. et 12.1.2.3.*

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite:
  - Primovaccination des nourrissons.
  - Vaccination de rappel des enfants de moins de 13 ans.

### **Contre-indications**

- Voir *12.1.*

### **Effets indésirables**

- Rarement, gonflement important de tout le membre, surtout lors de l'administration avec le vaccin de rappel diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite à l'âge de 5 à 7 ans [voir *Folia de juillet 2012*].

### **12.1.3.6. Vaccin diphtérie-tétanos-poliomyélite (adolescent et adulte)**

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée (en quantité réduite), d'anatoxine tétanique inactivée (en quantité réduite) et d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés.

### **Positionnement**

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir *12.1.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir *12.1.2.1.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir *12.1.2.2.*
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, voir *12.1.2.3.*
- Ces vaccins contenant une quantité réduite en anatoxine diphtérique (< 30 UI anatoxine) peuvent être utilisés chez les adolescents, à partir de l'âge de 13 ans, et chez l'adulte, tant pour la primovaccination que pour la vaccination de rappel (même si la primovaccination ne figure pas parmi les indications du RCP). Chez les enfants de moins de 13 ans, d'autres vaccins, contenant une quantité non réduite d'antigènes, sont de préférence utilisés pour la vaccination diphtérie-tétanos, en particulier pour la primovaccination.

### **Avis du Conseil Supérieur de la Santé**

- Voir *12.1.1.1., 12.1.2.1. et 12.1.2.2.*

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos et la polio:
  - Vaccination de rappel (selon le RCP à partir de l'âge de 6 ans, mais voir la rubrique "Positionnement").

### **Contre-indications**

- Voir *12.1.*

### **Grossesse et allaitement**

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.



- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

### 12.1.3.7. Vaccin hexavalent (nourrisson)

Vaccin combiné à base d'anatoxine diphtérique inactivée, d'anatoxine tétanique inactivée, d'antigènes du *Bordetella pertussis*, d'un polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué à une protéine, d'antigènes de 3 types de poliovirus inactivés et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) obtenu par génie génétique.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre le tétanos, voir 12.1.2.1..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la diphtérie, voir 12.1.2.2..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la coqueluche, voir 12.1.2.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre la poliomyélite, voir 12.1.2.3..
- Pour le positionnement de la vaccination contre Hib, voir 12.1.2.4..
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite B, voir 12.1.1.7..
- Le vaccin hexavalent est prévu pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson et de l'enfant de moins de 13 ans contre le tétanos.
- Distribution (communautés) [situation au 01/01/2024].
  - Hexyon® est mis à disposition gratuitement par la Communauté flamande dans le cadre de la vaccination de base: voir Tableau 12a.
  - Vaxelis® est mis à disposition gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles dans le cadre de la vaccination de base: voir Tableau 12a.

#### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.2.1., 12.1.2.2., 12.1.2.3., 12.1.2.4., 12.1.1.1. et 12.1.1.7.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections invasives par Hib:
  - Primovaccination et vaccination de rappel des nourrissons et des enfants.

#### Contre-indications

- Voir 12.1.

### 12.1.3.8. Vaccin combiné hépatite A + hépatite B

Vaccin combiné à base du virus de l'hépatite A inactivé et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) obtenu par génie génétique.

#### Positionnement

- Pour des informations générales sur les vaccins (notamment les vaccinations de base), voir 12.1.
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite A, voir 12.1.1.6..
- Pour le positionnement de la vaccination contre l'hépatite B, voir 12.1.1.7..
- Ce vaccin offre un intérêt pour les personnes exposées à un risque de contamination à la fois par le virus de l'hépatite A et le virus de l'hépatite B (entre autres certains groupes professionnels, certains voyageurs).
- Ce vaccin combiné n'est pas adapté pour la vaccination après un contact avec un patient atteint d'hépatite A (prophylaxie post-exposition): il contient une dose trop faible d'antigène du virus de l'hépatite A.
- Remboursement (situation au 01/01/2024):



- Le vaccin est remboursé par l'Agence fédérale des risques professionnels pour certains groupes professionnels avec un risque accru d'infection [voir [www.fedris.be](http://www.fedris.be); terme de recherche: "remboursement des vaccins"].
- Le vaccin n'est pas remboursé par l'INAMI.
- Voyages: lorsque la protection contre l'hépatite A et l'hépatite B est indiquée. Si le vaccin combiné est utilisé, au moins 2 doses sont nécessaires avant le départ, car ce vaccin ne contient que la moitié de la dose d'antigène du virus de l'hépatite A [voir 12.1.1.6., 12.1.1.7., *Wanda for doctors (Hepatitis A et Hepatitis B)*, et *Folia de mai 2019*].

### Avis du Conseil Supérieur de la Santé

- Voir 12.1.1.6. et 12.1.1.7.

### Indications (synthèse du RCP)

- Immunisation active pour prévenir l'hépatite A et l'hépatite B chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans (Twinrix Adult®) et chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 15 ans (Twinrix Paediatric®).

### Contre-indications

- Voir 12.1.

### Grossesse et allaitement

- **Grossesse:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la grossesse. Il n'existe aucune preuve clinique d'un effet tératogène ou d'une toxicité embryonnaire.
- **Allaitement:** les vaccins non vivants peuvent être administrés pendant la période d'allaitement.

### Administration et posologie

- Adultes et enfants: schéma 0-1-6 mois, c.-à-d. deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose après 6 mois.
- Dans le cadre d'un voyage: pour une protection optimale, certainement deux doses avant le départ.
- Chez les enfants de 1 à 15 ans, on utilise la forme pédiatrique.
- Le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est administré de préférence par voie intramusculaire. L'administration par voie sous-cutanée est à envisager chez les patients à risque hémorragique (p.ex. en cas d'hémophilie ou de traitement par anticoagulants). Le risque d'hématomes est toutefois faible et on estime que la vaccination peut quand même être effectuée par voie intramusculaire chez ces patients à condition d'utiliser une aiguille fine (gauge  $\geq 23$  ou diamètre  $\leq 0,6$  mm) et d'exercer une pression prolongée d'au moins une minute au niveau du site d'injection (sans masser).

#### 12.1.3.9. Vaccins antibactériens divers

L'efficacité de ces produits n'est pas prouvée. Les données actuelles ne justifient pas leur utilisation.

## 12.2. Immunoglobulines

Ces immunoglobulines, préparées à partir de plasma humain, contiennent principalement des immunoglobulines G (IgG), les anticorps les plus réactifs. Elles contiennent aussi des IgA, des IgM et d'autres protéines plasmatiques, en petites quantités.

Les *immunoglobulines humaines polyvalentes*, appelées aussi immunoglobulines humaines normales, contiennent des anticorps antiviraux et antibactériens en quantités variables, ainsi que des antitoxines tétaniques et diphtériques.

Les *immunoglobulines humaines spécifiques*, appelées aussi immunoglobulines hyperimmunes, sont préparées à partir du plasma de patients convalescents ou de sujets récemment immunisés par la vaccination.



### 12.2.1. Immunoglobulines polyvalentes

En raison d'une pénurie de plasma, la disponibilité des immunoglobulines est limitée. L'AFMPS a émis des recommandations afin de limiter les conséquences de cette pénurie: voir *Bon à Savoir de mai 2019*, et voir *recommandations de l'AFMPS* (mise à jour du 21/12/2021) et *Folia de mai 2022*.

#### Positionnement

- L'effet protecteur des immunoglobulines ne persiste que quelques mois, parfois quelques semaines seulement.
- La prévention en post-exposition de l'hépatite A peut reposer sur la vaccination et/ou l'administration d'immunoglobulines. Les immunoglobulines contre l'hépatite A n'étant plus disponibles en Belgique, seule la vaccination (voir 12.1.1.6.) est recommandée (voir *Wanda for doctors, Recommandations Wallonie-Bruxelles, Recommandations en Flandre, Avis CSS 8815*). En présence d'une maladie hépatique pré-existante, le risque d'hépatite A fulminante augmente et certains guidelines préconisent alors l'administration d'immunoglobulines. Celles-ci devront toutefois être importées de l'étranger (voir *Recommandations en Flandre*).

#### Indications (synthèse du RCP)

Les RCP doivent être consultés pour les indications spécifiques de chaque spécialité. Les indications principales sont:

- Agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies sévères.
- Purpura thrombopénique idiopathique.
- Syndrome de Guillain-Barré et maladie de Kawasaki.
- Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

#### Contre-indications

- Déficit en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA.

#### Effets indésirables

- Douleur au site d'injection.
- Réactions anaphylactiques, surtout chez les malades immunodéprimés: rare.

#### Interactions

- La prise d'immunoglobulines au cours des trois derniers mois peut affecter la réponse aux vaccins vivants. Il peut être souhaitable, dans ce cas, de différer la vaccination.

#### Administration et posologie

- La posologie des immunoglobulines est à adapter en fonction du taux d'anticorps du patient, de l'indication et du poids corporel.
- Certaines préparations d'immunoglobulines sont administrées en perfusion en cas d'infections très sévères chez des patients présentant un déficit congénital ou acquis en immunoglobulines, lorsqu'un effet rapide est souhaité.

### 12.2.2. Immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B

#### Positionnement

- Les spécialités disponibles en Belgique ont pour seule indication dans le RCP la prévention d'une réinfection dans le cadre d'une transplantation hépatique pour insuffisance hépatique secondaire à une hépatite B. Ils ne peuvent être utilisés que pour cette indication.



- Pour les deux indications mentionnées ci-dessous, il faut importer des spécialités de l'étranger [voir *Intro.2.2.15.*]. A l'étranger, certaines spécialités sont autorisées dans ces indications.
  - En cas de contact avec l'antigène HBs chez une personne non vaccinée: les immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B sont efficaces si elles sont administrées dans les 7 jours suivant un contact; le vaccin peut être injecté simultanément en un site distinct. La nécessité d'administrer des immunoglobulines anti-hépatite B après une piqûre accidentelle doit être évaluée individuellement (*Avis CSS 8429*).
  - Chez les nouveau-nés de mère positive pour l'antigène HBs, les immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B sont administrées dans les 12 heures suivant la naissance, simultanément au vaccin contre l'hépatite B (à des sites différents) (*voir 12.1.1.7.*). Dans cette indication, la spécialité importée peut être remboursée sous certaines conditions.

### 12.2.3. Immunoglobulines spécifiques contre la rage

En Belgique, les immunoglobulines contre la rage sont seulement disponibles auprès de l'Institut de Médecine Tropicale (IMT). L'IMT peut être consulté par téléphone: cliquez *ici* pour obtenir les coordonnées pendant et en dehors des heures de bureau. Pour plus d'informations: voir *Wanda for doctors* et *Folia de novembre 2017*. Pour le vaccin contre la rage, voir *12.1.1.8*.

### 12.2.4. Immunoglobulines spécifiques contre le tétanos

#### Positionnement

- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande ces immunoglobulines en prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez des personnes non immunisées ou ayant un statut immunitaire incertain (*Avis CSS 8819*). Une immunisation active avec l'anatoxine tétanique doit être administrée simultanément (*voir Tableau 12c. dans 12.1.2.1.*).
- Pour le traitement du tétanos déclaré, ces immunoglobulines sont administrées à fortes doses.
- Il n'existe plus de spécialité à base d'immunoglobulines antitétaniques en Belgique. Elle peut être importée de l'étranger par le pharmacien sur présentation d'une prescription nominative et d'une déclaration du médecin [voir *Intro.2.2.15.*]. Les immunoglobulines antitétaniques sont également disponibles dans les services d'urgence des hôpitaux.

### 12.2.5. Immunoglobulines spécifiques anti-CMV

#### Positionnement

- Ces immunoglobulines sont indiquées dans le RCP en prophylaxie des manifestations cliniques d'une infection à CMV chez les patients sous thérapie immunosuppressive, en particulier les patients transplantés.

### 12.2.6. Immunoglobulines anti-D

Les immunoglobulines anti-D sont des anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène Rhésus D des érythrocytes humains. Elles sont extraites du plasma de donneurs Rhésus D (Rh D) négatifs immunisés.

#### Positionnement

- Les immunoglobulines anti-D sont utilisées pour prévenir la production d'anticorps anti-Rh D chez les femmes Rhésus D-négatives ayant un enfant Rhésus D-positif. L'objectif est de protéger, en cas de grossesse ultérieure, l'enfant Rhésus positif d'une anémie hémolytique et des complications qui y sont liées; une telle administration préventive assure une protection presque totale.
- Des immunoglobulines anti-D sont également administrées dans les 72 heures lorsque des femmes Rh négatives non enceintes pouvant encore le devenir ont reçu par erreur une transfusion de sang Rh positif.



## Effets indésirables

- Légère réaction locale.
- Fièvre: rare.

## Administration et posologie

- Prophylaxie chez la mère Rh D-négative: 1 dose après 26-28 semaines de grossesse, une deuxième dose dès que possible dans les 72 heures après l'accouchement.
- Prophylaxie anténatale après des complications de la grossesse ou un avortement: 1 dose dès que possible dans les 72 heures.
- Après une transfusion de sang Rh D-positif à une femme Rh D-négative: 1 dose dès que possible dans les 72 heures après la transfusion.

## 12.3. Immunomodulateurs

Sont discutés ici:

- les immunosuppresseurs en cas de transplantation
- les médicaments des maladies immunitaires chroniques.

### 12.3.1. Immunosuppresseurs en cas de transplantation

Sont discutés ici:

- immunoglobulines antilymphocytes
- agents antiprolifératifs : azathioprine, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique
- basiliximab
- inhibiteurs de la calcineurine: ciclosporine et tacrolimus
- inhibiteurs de mTOR: évérolimus et sirolimus

Les corticostéroïdes (*voir 5.4.*) sont aussi utilisés dans le cadre de l'immunosuppression. Beaucoup de substances antitumorales (*voir 13. Médicaments antitumoraux*) ont un effet immunosuppresseur, mais leurs effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre leur utilisation en dehors de l'oncologie (à l'exception du méthotrexate et de certains agents biologiques).

## Positionnement

- **Les immunosuppresseurs sont des médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Utilisation dans la transplantation de tissus ou d'organes
  - Le but de l'immunosuppression est d'empêcher ou de freiner les réactions de rejet (*host versus graft disease*) ou les réactions du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*).
  - Dans la phase initiale après la transplantation d'un organe, l'accent est mis sur une immunosuppression intensive afin de prévenir le rejet aigu. Des immunosuppresseurs sont utilisés à fortes doses ou en complément d'un traitement d'induction (par exemple avec des immunoglobulines anti-lymphocytaires ou du basiliximab).
  - Le traitement d'entretien après une transplantation d'organe repose sur une bi- ou trithérapie associant des immunosuppresseurs ayant des mécanismes d'actions différents (*voir Folia de juin 2023*). La bi- ou trithérapie comporte souvent un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), un agent antiprolifératif (acide mycophénolique ou azathioprine), et généralement aussi des corticostéroïdes. Un inhibiteur de mTOR (évérolimus, sirolimus) peut être utilisé comme alternative.
  - Le ruxolitinib, utilisé pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte, est discuté en *13.2.2.11.*
- Autres indications
  - L'azathioprine, la ciclosporine et l'acide mycophénolique sont aussi utilisés dans les maladies



immunitaires chroniques.

## Contre-indications

- Vaccination avec des vaccins vivants.

## Effets indésirables

- Risque accru d'infections bactériennes, virales, fongiques et opportunistes (comprenant aussi des infections causées par la réactivation d'une infection virale latente telle que l'hépatite B, l'hépatite C, la néphropathie à virus BK et la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) due au virus JC).
- Risque accru de cancer (surtout cancers lymphoprolifératifs et cancers de la peau).

## Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - **Les immunosuppresseurs sont en principe contre-indiqués pendant la grossesse et la période d'allaitement. Parmi les immunosuppresseurs mentionnés ici, cette contre-indication s'applique en particulier aux immunoglobulines antilymphocytaires, à l'acide mycophénolique, à l'évérolimus et au sirolimus.** En ce qui concerne les autres immunosuppresseurs (surtout l'azathioprine et la ciclosporine), des données cliniques indiquent que les bénéfices du traitement chez la mère l'emportent sur le risque limité pour l'enfant.
  - Risque théorique de tératogénicité lorsque le partenaire de la femme est traité par un immunosuppresseur. **Ce risque concerne probablement l'acide mycophénolique.**
- Allaitement: l'utilisation d'immunoglobulines antilymphocytaires, de ciclosporine, d'acide mycophénolique, d'évérolimus et de sirolimus pendant la période d'allaitement peut avoir des effets néfastes chez l'enfant.

## Précautions particulières

- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Vaccination de patients sous immunosuppresseurs:
  - Voir l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (*Avis 9158, 2019*). Les points d'attention de l'avis ont été discutés dans les *Folia de mars 2021*. Il est recommandé de consulter le spécialiste.
  - La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients sous immunosuppresseurs. La vaccination avec des vaccins non vivants est sûre mais la réponse immunitaire peut être réduite.
  - **Si possible**, effectuer les vaccinations **avant le début** de l'immunosuppression. Pour les vaccins vivants, au moins 4 semaines avant; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. Après l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs, il faut attendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de vacciner avec des vaccins vivants.

### 12.3.1.1. Immunoglobulines antilymphocytes

Ces immunoglobulines sont obtenues à partir de lapins immunisés par des lymphocytes humains.

## Positionnement

- Voir 12.3.1.

## Contre-indications

- **Grossesse.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Infection active.
- Thrombopénie sévère.



## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Syndrome de libération des cytokines (réaction fébrile, nausées, tachycardie).
- Troubles hématologiques (thrombopénie, leucopénie et anémie).
- Réactions d'hypersensibilité pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (rare).

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Les immunoglobulines antilymphocytes sont **contre-indiquées** pendant la grossesse et la période d'allaitement.

## Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.1.2. Azathioprine

L'azathioprine est dérivé de la 6-mercaptopurine et agit comme un antagoniste des purines.

## Positionnement

- Voir 12.3.1.
- L'azathioprine est aussi utilisée dans certaines maladies auto-immunes.

## Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Hypersensibilité à la mercaptopurine.
- Activité thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) très faible ou absente.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Toxicité hématologique: leucopénie, thrombocytopénie (voir rubrique "Précautions particulières").
- Augmentation possible du risque de syndrome d'activation macrophagique.
- Rare: hépatotoxicité, cholestase, pancréatite, colite, diverticulite.

## Grossesse et allaitement

- Pas d'indices d'un effet tératogène. Déconseillé durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse en raison du risque de myélosuppression chez l'enfant et du risque d'infection à CMV chez le nouveau-né.
- Si le traitement à l'azathioprine est essentiel pour la santé de la femme, le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse.

## Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Ralentissement du métabolisme de l'azathioprine avec toxicité hématologique accrue en cas d'association à des inhibiteurs de la xanthine-oxydase (allopurinol, fébuxostat).
- Le lait et les produits laitiers contiennent de la xanthine oxydase qui peut provoquer une interaction



pharmacocinétique avec l'azathioprine (diminution des concentrations plasmatiques). Les comprimés ne doivent pas être administrés dans l'heure qui précède ou dans les 3 heures qui suivent la consommation de lait ou de produits laitiers.

### **Précautions particulières**

- Voir 12.3.1., et RCP
- Le dosage de l'enzyme thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT) est conseillé avant de débiter le traitement, en raison du risque accru de thrombopénie en cas de déficit en TPMT.
- Un suivi strict de la formule sanguine s'impose.
- Il est fortement recommandé de vacciner les patients non protégés contre le zona avant de débiter le traitement.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

#### **12.3.1.3. Basiliximab**

Le basiliximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 (antigène CD25) sur les lymphocytes T activés.

### **Positionnement**

- Voir 12.3.1.

### **Contre-indications**

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Infection active.

### **Effets indésirables**

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer.
- Anémie, hyperkaliémie, hypercholestérolémie, augmentation de la créatinine, hypophosphatémie.
- Troubles gastro-intestinaux, hypertension, œdème périphérique.
- Rare: réactions allergiques sévères.

### **Grossesse et allaitement**

- Voir 12.3.1.
- Pas de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 16 semaines après son arrêt.

### **Précautions particulières**

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

#### **12.3.1.4. Inhibiteurs de la calcineurine**

La ciclosporine et le tacrolimus bloquent l'activation des lymphocytes T en inhibant la calcineurine. Le pimécrolimus, un autre inhibiteur de la calcineurine, est uniquement utilisé par voie topique; il est abordé dans le chapitre 15.12.. Le tacrolimus à usage topique est également abordé dans ce chapitre 15.12..



### 12.3.1.4.1. Ciclosporine

#### Positionnement

- Voir 12.3.1.

#### Contre-indications

- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.
- Insuffisance rénale, sauf en cas de syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale légère à modérée.
- Photothérapie par UVB ou PUVA-thérapie pour un psoriasis.
- En cas d'usage en présence d'un syndrome néphrotique, d'arthrite rhumatoïde et de psoriasis: hypertension non contrôlée, infections non contrôlées, pathologies malignes.

#### Effets indésirables

- **La ciclosporine est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques (surtout leucopénie), hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie.
- Néphrotoxicité, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypomagnésémie.
- Hypertension, hirsutisme, hypertrichose, acné, myalgies, crampes musculaires.
- Troubles gastro-intestinaux (y compris ulcère gastrique), hyperplasie gingivale.
- Effets neurologiques dont convulsions, paresthésies et rarement syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.
- Rare: microangiopathie thrombotique.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- En cas d'utilisation pendant la grossesse: risque accru d'infection (surtout infection à CMV) chez le nouveau-né, suite à l'hypoplasie médullaire.

#### Interactions

- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à d'autres médicaments néphrotoxiques et d'AINS.
- Risque accru de toxicité musculaire provoquée par les statines.
- La ciclosporine est un substrat du CYP3A4, et un substrat et un inhibiteur puissant de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- La ciclosporine augmente les concentrations plasmatiques des statines, du bosentan et de l'ambrisentan par inhibition des protéines de transport OATP1B1 et OATP1B3.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus).

#### Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Les concentrations de ciclosporine dans le sang total doivent être surveillées.
- Contrôle régulier de la kaliémie (voir Intro.6.2.7), de la magnésémie, de la fonction hépatique et de la fonction rénale.
- La tension artérielle doit être contrôlée.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et



les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique “Précautions particulières”.

### 12.3.1.4.2. Tacrolimus

#### Positionnement

- Voir 12.3.1.
- Le tacrolimus est également disponible à usage cutané dans la dermatite atopique (voir 15.12.).

#### Contre-indications

- Hypersensibilité aux macrolides.
- Dailiport®: aussi allergie à l'arachide ou au soja.
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

#### Effets indésirables

- **Le tacrolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux (y compris ulcération et perforation), hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète.
- Réactions cutanées (p.ex. démangeaisons, éruption cutanée, alopecie) et rarement nécrolyse épidermique toxique.
- Dyspnée, maladies du parenchyme pulmonaire, épanchement pleural.
- Douleurs (articulations, dos, extrémités), crampes musculaires.
- Hypertension, hémorragies, thromboembolie veineuse, maladie vasculaire périphérique, effets cardiaques (surtout tachycardie et coronaropathies ischémiques); rare: microangiopathie thrombotique.
- Néphrotoxicité; troubles électrolytiques, en particulier hyperkaliémie et aussi perte de magnésium et de calcium.
- Effets neurologiques: p.ex. neuropathie périphérique, convulsions et rarement syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible; troubles psychiques (p.ex. insomnie, anxiété, dépression, hallucinations); acouphènes.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

#### Interactions

- Le tacrolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association avec d'autres agents néphrotoxiques.
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus).

#### Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Les formulations à libération immédiate et les formulations à libération prolongée ne sont **pas interchangeables**. Des erreurs de médication ont déjà conduit à un rejet du greffon.



- Les concentrations de tacrolimus dans le sang total doivent être surveillées.
- Pendant la période post-transplantation immédiate: surveillance régulière des paramètres suivants notamment: pression artérielle, ECG, contrôle sanguin (glycémie, kaliémie (*voir Intro.6.2.7*), fonction rénale, virus d'Epstein-Barr, ...), bilan neurologique et visuel.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières"*.

### 12.3.1.5. Imlifidase

#### Positionnement

- Certains patients en attente d'une greffe d'organe peuvent avoir développé des anticorps spécifiques au donneur (ASD) contre certains antigènes HLA (antigène leucocytaire humain) d'un donneur potentiel. La présence d'ASD est démontrée par un crossmatch positif. Les ASD peuvent s'être développés chez le patient "sensibilisé" à la suite d'une greffe d'organe, d'une grossesse ou d'une transfusion sanguine. Les patients fortement sensibilisés ont des anticorps dirigés contre plusieurs antigènes HLA, ce qui détermine en partie la probabilité de trouver un donneur compatible. Si des anticorps dirigés contre des antigènes HLA fréquents dans la population des donneurs sont également présents, les chances du patient de recevoir une greffe sont faibles.
- L'implifidase est un traitement de désensibilisation pour certains patients fortement sensibilisés en vue d'une transplantation rénale. L'action de l'enzyme implifidase consiste à abaisser les taux de DSA par le clivage spécifique des IgG permettant la transplantation.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Voir RCP.

#### Contre-indications

- Infection active.
- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

#### Effets indésirables

- Risque accru d'infections.
- Réactions liées à la perfusion.
- Elévation des enzymes hépatiques.

#### Grossesse et allaitement

- La grossesse est une contre-indication à la transplantation rénale.

#### Interactions

- Un intervalle de temps est recommandé entre l'administration de l'implifidase et les médicaments à base d'IgG humaines ou de lapin (*voir SKP*).

#### Précautions particulières

- Une prophylaxie des infections est nécessaire avant la transplantation rénale. Si la transplantation n'a pas lieu après le traitement par l'implifidase, des antibiotiques oraux prophylactiques contre les pathogènes respiratoires doivent encore être administrés pendant 4 semaines.
- Après un traitement par l'implifidase, la protection vaccinale peut être réduite jusqu'à 4 semaines.
- D'autres médicaments à base d'IgG peuvent être inactivés par l'implifidase (*voir interactions*).



### 12.3.1.6. Inhibiteurs de mTOR

L'évérolimus et le sirolimus bloquent l'activation des lymphocytes T en inhibant la mTOR.

#### 12.3.1.6.1. Évérolimus

##### Positionnement

- Voir 12.3.1.
- À fortes doses, l'évérolimus est également utilisé en oncologie: voir 13.2.2.9..

##### Contre-indications

- **Grossesse.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

##### Effets indésirables

- **L'évérolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux, troubles de la fonction hépatique, hyperlipidémie, diabète.
- Microangiopathie thrombotique (surtout en cas d'association avec un inhibiteur de la calcineurine).
- Hypertension, thromboembolie veineuse, épistaxis.
- Angioœdème (surtout en cas d'association avec un IECA), acné, éruption cutanée.
- Myalgies, arthralgies, insomnie, anxiété, troubles de l'érection, troubles du cycle menstruel.
- Œdème périphérique, perturbation de la cicatrisation, possibilité d'ostéonécrose de la mâchoire.
- Selon l'organe transplanté (voir RCP), également fréquents : thrombopénie, épanchement péricardique, lymphocèle, épanchement pleural, toux, dyspnée, protéinurie, nécrose tubulaire rénale.

##### Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- L'évérolimus est **contre-indiqué** pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- Une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après son arrêt.
- Une baisse de la fertilité masculine ne peut être exclue.

##### Interactions

- Risque accru d'angioœdème en cas d'administration concomitante d'IECA.
- L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).

##### Précautions particulières

- Voir 12.3.1.
- Les concentrations d'évérolimus dans le sang total doivent être surveillées.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".



### 12.3.1.6.2. Sirolimus

#### Positionnement

- Voir 12.3.1.
- À fortes doses, le sirolimus est également utilisé en oncologie (indication qui ne figure pas dans le RCP).

#### Contre-indications

- **Grossesse.**
- Allergie aux arachides ou au soja.
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

#### Effets indésirables

- **Le sirolimus est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. néphropathie à virus BK et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques, hépatotoxicité, hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète.
- Troubles gastro-intestinaux, pancréatite, stomatite, ascite.
- Hypokaliémie, hypophosphatémie, élévation de la LDH, élévation de la créatininémie, protéinurie.
- Microangiopathie thrombotique (surtout en cas d'association avec un inhibiteur de la calcineurine).
- Hypertension, lymphocèle, thromboembolie veineuse, tachycardie, épanchement péricardique.
- Pneumopathie interstitielle, épanchement pleural, épistaxis.
- Éruption cutanée, acné, arthralgie, ostéonécrose, troubles menstruels, kystes ovariens.
- Œdème, œdème périphérique, douleur, perturbation de la cicatrisation, réactions d'hypersensibilité.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- Le sirolimus est **contre-indiqué** pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- Une contraception fiable doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 12 semaines après son arrêt.
- Une baisse de la fertilité masculine ne peut être exclue.

#### Interactions

- Risque accru d'angioœdème en cas d'administration concomitante d'IECA.
- L'évérolimus est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- Le cannabidiol peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus et temsirolimus).

#### Précautions particulières

- Voir 12.3.1.
- Les concentrations de sirolimus dans le sang total doivent être surveillées.
- Une prophylaxie antibiotique de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* et une prophylaxie du cytomégalovirus est recommandée.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".



### 12.3.1.7. Acide mycophénolique

Le mycophénolate mofétil est une prodrogue de l'acide mycophénolique. L'acide mycophénolique est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH), une enzyme clé dans la synthèse de la guanosine. Cette inhibition a un effet cytostatique sur les lymphocytes B et T.

#### Positionnement

- Voir 12.3.1.

#### Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Vaccination concomitante avec des vaccins vivants.

#### Effets indésirables

- **L'acide mycophénolique est un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite.**
- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru de tous types d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. hépatite B, hépatite C et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancer (notamment lymphomes et cancers de la peau).
- Troubles hématologiques: leucopénie, thrombopénie et anémie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles neurologiques (notamment convulsions, hypertonie et paresthésie).

#### Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.1.
- L'acide mycophénolique est **contre-indiqué** pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- **L'acide mycophénolique a un effet tératogène, abortif et mutagène. En cas d'utilisation chez la femme, une contraception fiable (de préférence une double contraception) est recommandée avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après son arrêt. Les hommes doivent utiliser un préservatif pendant leur traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt de leur traitement.**

#### Précautions particulières

- Voir 12.3.1., et RCP.
- Deux tests de grossesse négatifs (à 8-10 jours d'intervalle) sont nécessaires avant de commencer le traitement (voir RCP).
- Prudence en présence de facteurs de risque d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale.
- Éviter l'utilisation chez les patients présentant un déficit héréditaire en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT).
- Le don de sang n'est pas autorisé pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après. Le don de sperme n'est pas autorisé pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.1. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2. Médicaments des maladies immunitaires chroniques

Sont discutés ici:

- Les inhibiteurs du TNF
- Les inhibiteurs de l'interleukine



- Les interférons
- Les immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques
- Les inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)
- Les inhibiteurs du complément
- Divers immunomodulateurs.

Les corticostéroïdes (voir 5.4), le léflunomide (voir 9.2.3), le méthotrexate (voir 13.1.2.1), l'azathioprine (voir 12.3.1.2), la ciclosporine (voir 12.3.1.4.1), l'acide mycophénolique (voir 12.3.1.7) et la pirfénidone (voir 4.3.3.) ont aussi un effet immunosuppresseur et sont parfois utilisés dans les maladies immunitaires chroniques.

## Positionnement

- Les immunomodulateurs sont généralement utilisés dans les formes modérées à sévères de maladies immunitaires en cas d'échec des traitements classiques.
- Parmi les maladies immunitaires chroniques, on retrouve notamment la sclérose en plaques (voir 10.14.), certaines maladies inflammatoires de l'intestin (voir 3.7), certaines glomérulonéphrites, la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.), l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite, le lupus érythémateux érythémateux, l'asthme (voir 4.1.), le psoriasis (voir 15.8.), la dermatite atopique, l'hidradénite suppurée, la pelade, l'uvéite et la polypose naso-sinusienne.
- Beaucoup d'antitumoraux (voir 13. Médicaments antitumoraux) ont un effet immunosuppresseur mais leur effets indésirables sont souvent trop prononcés pour permettre leur usage en dehors de l'oncologie.

## Indications (synthèse du RCP)

- Chacun de ces produits ayant des indications très spécifiques, nous nous contentons d'en donner un aperçu dans la rubrique "Indications". Pour plus d'informations, nous vous renvoyons aux RCP.

## Contre-indications

- Vaccination avec des vaccins vivants.

## Grossesse et allaitement

- **L'innocuité de ces médicaments pendant la grossesse est généralement peu documentée. Certains médicaments sont contre-indiqués ou déconseillés à partir du 3 trimestre de la grossesse, pour d'autres il existe des données limitées mais rassurantes. Voir le RCP pour savoir pendant combien de temps la contraception doit être poursuivie après l'arrêt d'un médicament contre-indiqué.**
- Le passage transplacentaire des anticorps monoclonaux augmente progressivement à partir du 2 trimestre de la grossesse. Si ces médicaments sont utilisés pendant cette période, ils sont encore présents pendant un certain temps dans le plasma du nouveau-né, ce qui induit un risque d'immunosuppression. Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (pour l'infliximab, après l'âge de 1 an) [voir *Folia de mars 2021*].
- **Allaitement:** pour plusieurs médicaments, il existe peu ou pas de données sur l'innocuité chez l'humain (p.ex. les inhibiteurs des interleukines). Pour un certain nombre de médicaments, il est mentionné que des effets nocifs ne peuvent être exclus chez l'enfant exposé via le lait maternel (p.ex. tofacitinib, abatacept, aprémilast et tériflunomide).

## Précautions particulières

- Vaccination de patients sous immunosuppresseurs:
  - Voir l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (*Avis 9158, 2019*). Les points d'attention de l'avis ont été discutés dans les *Folia de mars 2021*. Il est recommandé de consulter le spécialiste.
  - La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients sous immunosuppresseurs. La vaccination avec des vaccins non vivants est sûre mais la réponse immunitaire peut être réduite.



- **Si possible**, effectuer les vaccinations **avant le début** de l'immunosuppression. Pour les vaccins vivants, au moins 4 semaines avant; pour les vaccins non vivants, au moins 2 semaines avant. Après l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs, il faut attendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de vacciner avec des vaccins vivants.

### 12.3.2.1. Inhibiteurs du TNF

L'adalimumab, le certolizumab, l'étanercept, le golimumab et l'infliximab sont des inhibiteurs du TNF (*Tumor Necrosis Factor*), une cytokine impliquée dans les processus inflammatoires. Ils exercent un effet immunomodulateur prononcé.

#### Positionnement

- Concernant la polyarthrite rhumatoïde: voir 9.2. et *Folia d'octobre 2020*.
- Concernant les maladies inflammatoires de l'intestin: voir 3.7.
- Concernant le psoriasis: voir 15.8.
- Les inhibiteurs du TNF ne sont en principe utilisés que dans des affections évolutives graves après échec des traitements conventionnels (par le méthotrexate p. ex.), et souvent en association (p.ex. au méthotrexate).

#### Indications (synthèse du RCP)

- Adalimumab: certaines formes d'arthropathies, d'uvéïte, de psoriasis et de maladies inflammatoires de l'intestin.
- Certolizumab: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Etanercept: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Golimumab: certaines formes d'arthropathies et de maladies inflammatoires de l'intestin.
- Infliximab: certaines formes d'arthropathies, de psoriasis et de maladies inflammatoires de l'intestin.

#### Contre-indications

- Infection bactérienne ou virale active, entre autres tuberculose active.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère.
- Vaccination par un vaccin vivant. L'administration d'un vaccin vivant est déconseillée pendant les 6 premiers mois de vie chez les nourrissons exposés in utero à un inhibiteur du TNF.

#### Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation d'infections (p.ex. tuberculose, hépatite B).
- Outre le risque accru lié à la maladie sous-jacente, il existe un risque accru de cancers de la peau non-mélanome, et peut-être un risque légèrement accru de lymphomes, avec les inhibiteurs du TNF (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection en cas d'injection sous-cutanée.
- Réactions cutanées, notamment prurit et lésions psoriasiformes.
- Céphalées, vertiges, neuropathies.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Réactions allergiques.
- Aggravation et apparition d'une insuffisance cardiaque sévère.
- Aggravation et peut-être déclenchement de poussées d'affections démyélinisantes comme la sclérose en plaques.
- Troubles hématologiques parfois graves (dépression médullaire): très rare.
- Développement d'anticorps contre un inhibiteur du TNF. Dans certaines études, le développement d'anticorps contre un inhibiteur du TNF a été associé à une perte d'efficacité.



- Développement d'auto-anticorps, rarement accompagné d'un syndrome de type lupus.
- Infliximab: aussi réactions à la perfusion, notamment des réactions anaphylactiques (pouvant aller jusqu'au choc) pendant ou quelques heures après la perfusion (fréquentes dans les premiers mois du traitement ou après réinstauration du traitement). Des réactions d'hypersensibilité tardives (3 à 12 jours après l'administration) peuvent survenir, surtout après réinstauration du traitement après plusieurs années.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Une expérience limitée a été acquise avec les inhibiteurs du TNF, les résultats étant rassurants. C'est surtout le cas pour l'adalimumab et le certolizumab. Le golimumab est toutefois très peu documenté. En raison d'un risque d'immunosuppression chez le nouveau-né exposé in utero à un inhibiteur du TNF pendant le troisième trimestre, un arrêt de traitement peut être envisagé avant le troisième trimestre si la maladie est en rémission et que le risque de rechute est faible.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir *Folia de mars 2021*]. Pour l'infliximab, une période de 12 mois après la naissance est recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab du nourrisson sont indétectables.
- Il n'est pas recommandé d'administrer un vaccin vivant à un nourrisson allaité par une mère sous infliximab, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.

## Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois. En cas de tuberculose active chez un patient traité par un inhibiteur du TNF, celui-ci doit être interrompu [voir *Folia de septembre 2005*].
- Un dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C est également recommandé avant d'initier le traitement.
- La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents d'affection maligne; on préconise souvent 5 ans de rémission complète avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur du TNF; il est recommandé de consulter un oncologue.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser une crème solaire à indice de protection élevé.
- Le traitement par un inhibiteur du TNF doit être interrompu si des symptômes évocateurs d'un syndrome lupoïde se développent chez un patient présentant des anticorps anti-ADN double-brin.
- Concernant la vaccination de patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".
- Infliximab: surveillance vis-à-vis de réactions anaphylactiques suite à l'administration (un équipement de réanimation doit être disponible) et vis-à-vis de réactions d'hypersensibilité retardée, jusqu'à 12 jours après l'administration.

### 12.3.2.2. Inhibiteurs des interleukines

Les inhibiteurs des interleukines inhibent l'activité biologique de l'interleukine (IL) concernée, inhibant ainsi le processus inflammatoire.

Le basiliximab (dirigé contre l'IL-2) est discuté avec les immunosuppresseurs utilisés en transplantation (voir 12.3.1.3.).

#### 12.3.2.2.1. Inhibiteurs de l'IL-1

Ce chapitre concerne l'anakinra et le canakinumab.



## Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, *voir 9.2.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

## Indications (synthèse du RCP)

- Anakinra: certaines formes d'arthropathies, syndromes de fièvre périodique auto-inflammatoires, et forme grave de COVID-19.
- Canakinumab: certaines formes d'arthropathies et syndromes de fièvre périodique auto-inflammatoires.

## Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection, rare: syndrome DRESS.
- Troubles hématologiques (par ex. neutropénie).
- Anakinra: aussi augmentation de la cholestérolémie; parfois réactions allergiques (allant jusqu'à l'anaphylaxie); des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés.
- Canakinumab: aussi diminution de la clairance de la créatinine, protéinurie, douleurs abdominales, vertiges, douleurs musculo-squelettiques, asthénie.

## Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée, y compris pendant les 3 mois suivant l'arrêt du canakinumab.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].

## Interactions

- L'utilisation simultanée avec un inhibiteur du TNF est déconseillée (risque accru d'infections graves).

## Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Les paramètres hématologiques doivent être régulièrement contrôlés.
- Attention aux facteurs déclenchants du syndrome d'activation macrophagique dans la maladie de Still: symptômes d'infection ou aggravation de la maladie de Still.
- Attention au syndrome DRESS (en particulier dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique) (*voir Intro.6.2.6.*).
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Anakinra: surveillance des valeurs hépatiques au cours du premier mois, des cas d'atteinte hépatique ayant été rapportés.



### 12.3.2.2.2. Inhibiteurs de l'IL-4/IL-13

Ce chapitre concerne le dupilumab.

#### Positionnement

- En ce qui concerne l'asthme, voir 4.1.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels, du manque de données sur la sécurité à long terme et de leur coût élevé.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de certaines formes d'asthme, dermatite atopique, polypose naso-sinusienne, prurigo nodulaire et oesophagite à éosinophiles.

#### Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

#### Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Infections: conjonctivite et herpès buccal, surtout en cas de dermatite atopique.
- Réactions au site d'injection.
- Hyperéosinophilie (généralement transitoire).
- Arthralgie.
- Affections oculaires: surtout conjonctivite (allergique), mais aussi kératite et blépharite; rarement kératite ulcéralive.
- Rare: réactions d'hypersensibilité (allant jusqu'à l'anaphylaxie, maximum 7 jours après l'injection).

#### Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois, dans l'attente de données supplémentaires et par analogie avec d'autres médicaments biologiques (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021].

#### Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par dupilumab.
- Attention aux symptômes oculaires associés à une conjonctivite ou une kératite liée au dupilumab (surtout chez les patients atteints de dermatite atopique). Un examen ophtalmologique est nécessaire si la conjonctivite ne disparaît pas après le traitement standard ou en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une kératite.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après l'instauration du traitement par le dupilumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- Dans l'asthme: le dupilumab ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes aigus d'asthme, les exacerbations, les bronchospasmes ou l'état de mal asthmatique.
- Des cas d'hyperéosinophilie ont été rapportés dans le traitement de l'asthme: attention à l'apparition de lésions cutanées de vascularite, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. Surtout en cas de réduction de la corticothérapie orale.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec



d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.2.3. Inhibiteurs de l'IL-5

Ce chapitre concerne le benralizumab, le mépolizumab et le reslizumab. Le benralizumab et le mépolizumab sont administrés par voie sous-cutanée. Le reslizumab est administré par voie intraveineuse.

#### Positionnement

- En ce qui concerne l'asthme, voir 4.1.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels, du manque de données sur la sécurité à long terme et de leur coût élevé.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Traitement d'entretien de certaines formes d'asthme.
- Mépolizumab: aussi polyposse naso-sinusienne sévère, granulomatose éosinophilique avec polyangéite et syndrome hyperéosinophilique.

#### Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

#### Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Réactions à l'injection ou à la perfusion, réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie).
- Benralizumab: aussi pharyngite.
- Mépolizumab: aussi infections (infection pulmonaire et- urinaire, pharyngite), douleurs abdominales, douleurs dorsales, eczéma.
- Reslizumab: aussi élévation des CPK.

#### Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois, dans l'attente de données supplémentaires et par analogie avec d'autres médicaments biologiques (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021].

#### Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par les inhibiteurs de l'IL-5.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après instauration d'un traitement par inhibiteur de l'IL-5. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- Les inhibiteurs de l'IL-5 ne doivent pas être utilisés pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme. Conseiller au patient de prendre un avis médical si son asthme reste non contrôlé sous un inhibiteur de l'IL-5 ou si les symptômes s'aggravent.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".



#### 12.3.2.2.4. Inhibiteurs de l'IL-6

Ce chapitre concerne le sarilumab, le siltuximab et le tocilizumab.

##### Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, *voir 9.2.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

##### Indications (synthèse du RCP)

- Sarilumab: certaines formes d'arthropathies.
- Siltuximab: maladie de Castleman.
- Tocilizumab: certaines formes d'arthropathies, forme grave de syndrome de libération des cytokines provoqué par une immunothérapie par cellules CAR-T, forme grave de COVID-19.

##### Contre-indications

- Infection active; à l'exception de la COVID-19 dans le cas du tocilizumab.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

##### Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions liées à l'injection ou à la perfusion.
- Troubles hématologiques; troubles lipidiques; rare: perforation gastro-intestinale.
- Sarilumab: aussi troubles hépatiques.
- Siltuximab: aussi réactions anaphylactiques, hypertension, atteinte de la fonction rénale, troubles gastro-intestinaux (notamment ulcération buccale), éruptions cutanées, prurit, eczéma, arthralgie, douleurs aux extrémités, prise de poids, hyperuricémie.
- Tocilizumab: aussi troubles hépatiques, hypertension, troubles gastro-intestinaux (notamment ulcération buccale), conjonctivite, éruptions cutanées, prurit, urticaire, œdème périphérique, prise de poids, toux, dyspnée. Rare: anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson, lésions hépatiques graves (y compris insuffisance hépatique aiguë) entre 2 semaines à plus de 5 ans après le début du traitement.

##### Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après son arrêt.
- Les données concernant l'utilisation du tocilizumab chez l'humain avant le 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse sont limitées, mais rassurantes.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].

##### Précautions particulières

- Sarilumab, tocilizumab: un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Contrôle fréquent des paramètres hématologiques, hépatiques et lipidiques (voir RCP).
- Prudence en cas de risque accru de perforation gastro-intestinale.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions"*



*particulières”.*

### **12.3.2.2.5. Inhibiteurs de l’IL-12/IL-23**

Ce chapitre concerne l’ustékinumab.

#### **Positionnement**

- En ce qui concerne l’arthrite chronique, *voir 9.2.*
- En ce qui concerne le psoriasis, *voir 15.8.*
- En ce qui concerne la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, *voir 3.7.*
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

#### **Indications (synthèse du RCP)**

- Certaines formes de maladies intestinales, d’arthropathies et de psoriasis.

#### **Contre-indications**

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

#### **Effets indésirables**

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d’injection.
- Troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, prurit.
- Rare: réactions graves d’hypersensibilité systémique, atteinte pulmonaire (les symptômes cliniques comprenant toux, dyspnée et infiltrats interstitiels après 1 à 3 doses, avec risque d’insuffisance respiratoire) et réactions cutanées graves (érythrodermie) chez les patients atteints de psoriasis.

#### **Grossesse et allaitement**

- Très peu de données chez l’humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et jusqu’à 15 semaines après son arrêt.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l’âge de 6 mois (l’enfant étant susceptible d’être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].

#### **Précautions particulières**

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l’initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Dans le psoriasis: attention aux symptômes d’érythrodermie, qui peuvent être cliniquement difficiles à différencier des symptômes d’un psoriasis érythrodermique. Si une érythrodermie est suspectée, arrêter immédiatement l’ustékinumab.
- Le protège-aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel (un dérivé du latex), pouvant provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique “Précautions particulières”.*

### **12.3.2.2.6. Inhibiteurs de l’IL-13**

Ce chapitre concerne le tralokinumab.



## Positionnement

- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels, du manque de données sur la sécurité à long terme et de leur coût élevé.

## Indications (synthèse du RCP)

- Dermatite atopique.

## Contre-indications

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Infections: infections des voies respiratoires supérieures et conjonctivite.
- Réactions au point d'injection, éosinophilie.
- Affections oculaires: surtout conjonctivite, mais aussi kératite.

## Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois, dans l'attente de données supplémentaires et par analogie avec d'autres médicaments biologiques (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir *Folia de mars 2021*].

## Précautions particulières

- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par tralokinumab.
- Si la conjonctivite ne disparaît pas après un traitement standard, un examen ophtalmologique doit être effectué.
- La sécurité de la vaccination simultanée avec des vaccins vivants n'est pas connue; par analogie avec d'autres médicaments biologiques, des mesures de précaution sont recommandées: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.2.7. Inhibiteurs de l'IL-17

Ce chapitre concerne le bimékizumab, le brodalumab, l'ixékizumab et le sécukinumab.

## Positionnement

- En ce qui concerne l'arthrite chronique, voir 9.2.
- En ce qui concerne le psoriasis, voir 15.8.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques.

## Indications (synthèse du RCP)

- Brodalumab: certaines formes de psoriasis.
- Bimékizumab, ixékizumab, sécukinumab: certaines formes d'arthropathies et de psoriasis.
- Sécukinumab: aussi hidradénite suppurée.

## Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.



- Brodalumab: aussi maladie de Crohn active.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Augmentation possible du risque de cancer (*voir Folia de septembre 2021*).
- Réactions au site d'injection, troubles gastro-intestinaux. Rarement réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie.
- Bimékizumab: aussi dermatite, eczéma et acné.
- Brodalumab: aussi douleurs musculo-squelettiques. Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés, mais un lien causal n'a pas été établi.
- Ixékizumab: aussi, rarement, réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection).
- Sécukinumab: aussi urticaire, rhinorrhée. Rarement dermatite exfoliative (dans le psoriasis) et vascularites d'hypersensibilité.

## Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et après son arrêt: pour le bimékizumab, jusqu'à 17 semaines après, pour le brodalumab, jusqu'à 12 semaines après, pour l'ixékizumab, jusqu'à 10 semaines après, et pour le sécukinumab, jusqu'à 20 semaines après la fin du traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [*voir Folia de mars 2021*].

## Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Surveiller étroitement les patients pour détecter tout nouveau cas ou exacerbation de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: *voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières"*.
- Brodalumab: aussi: attention à l'apparition de pensées ou comportements suicidaires.

### 12.3.2.2.8. Inhibiteurs de l'IL-23

Ce chapitre concerne le guselkumab, le risankizumab et le tildrakizumab.

#### Positionnement

- En ce qui concerne le psoriasis, *voir 15.8*.
- En ce qui concerne la maladie de Crohn, *voir 3.7*.
- Les inhibiteurs des interleukines ne sont en principe utilisés que dans les formes graves de maladies, après échec des médicaments classiques, en raison de leurs effets indésirables potentiels, du manque de données sur la sécurité à long terme et de leur coût élevé.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de psoriasis.
- Guselkumab et risankizumab: aussi certaines formes d'arthropathies.
- Risankizumab: maladie de Crohn.



## Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Réactions au site d'injection, rare: réactions graves d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie).
- Guselkumab: aussi troubles hépatiques, diarrhée, arthralgie.
- Risankizumab: aussi prurit, fatigue.
- Tildrakizumab: aussi troubles gastro-intestinaux, dorsalgies.

## Grossesse et allaitement

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement et après son arrêt: pour le guselkumab, jusqu'à 3 mois après, pour le risankizumab, jusqu'à 21 semaines après, et pour le tildrakizumab, jusqu'à 17 semaines après la fin du traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, comme pour les autres médicaments biologiques, la **vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant** doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir *Folia de mars 2021*].

## Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".
- Guselkumab: aussi: contrôle fréquent des paramètres hépatiques.

### 12.3.2.3. Interférons

#### 12.3.2.3.1. Interféron alfa

Ce chapitre aborde le peginterféron alfa-2a. Les interférons alfa-2a et alfa-2b ne sont plus disponibles en Belgique.

Les interférons sont des cytokines avec des propriétés immunostimulantes, antivirales, antiprolifératives et antiangiogéniques. Les peginterférons sont des interférons conjugués au polyéthylène glycol dans le but d'augmenter leur demi-vie.

#### Positionnement

- Les interférons alfa sont utilisés dans le cadre de l'hépatite B chronique (voir 11.4.4.) et de l'hépatite C chronique (voir 11.4.5. et *Folia de septembre 2014*).

#### Indications (synthèse du RCP)

- Hépatite B chronique.
- Hépatite C chronique.

#### Contre-indications

- Dépression sévère, cardiopathies sévères, insuffisance rénale sévère et insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Enfants de moins de 3 ans (réactions à l'alcool benzylique) (RCP).



- “À éviter” en cas de cirrhose hépatique selon le site Web [geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl).

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Troubles hématologiques.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Syndrome grippal, fatigue.
- Symptômes pulmonaires.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Troubles thyroïdiens, diabète.
- Troubles cardiaques: tachycardie, œdème périphérique, palpitations.
- Troubles psychiatriques (dépression, agitation).
- Neuropathies.
- Troubles oculaires, otalgie.
- Troubles dermatologiques: surtout alopecie, dermatite, prurit.
- Impuissance.
- Rare: réactions d'hypersensibilité graves ou aiguës.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Données limitées mais rassurantes concernant l'utilisation pendant la grossesse.

## Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Dans la mesure du possible, traiter les enfants après le pic de croissance pubertaire, car l'inhibition de la croissance et la perte de poids sont fréquentes. La réversibilité de cette inhibition est incertaine.
- Prudence en présence d'une pathologie cardiaque. Dans ce cas, il est recommandé de pratiquer un ECG avant d'instaurer le traitement.
- Attention aux symptômes compatibles avec une affection auto-immune chez les patients prédisposés aux affections auto-immunes.
- Les patients présentant un dysfonctionnement thyroïdien ou un diabète sucré non contrôlés ne doivent pas débuter un traitement par peginterféron alfa-2a. Si ces troubles se développent pendant le traitement au peginterféron alfa-2a et qu'ils ne peuvent pas être contrôlés adéquatement, il faut cesser l'administration du peginterféron alfa-2a.
- Un examen oculaire est nécessaire avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement chez les patients souffrant d'affections oculaires préexistantes.
- Un examen ophtalmologique doit être pratiqué avant d'initier le traitement, puis régulièrement chez les patients présentant des troubles ophtalmologiques préexistants.
- Prudence chez les patients présentant un psoriasis.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique “Précautions particulières”.

### 12.3.2.3.2. Interféron bêta

Sont abordés ici: l'interféron bêta-1a, le peginterféron bêta-1a et l'interféron bêta-1b.

Les interférons sont des cytokines avec des propriétés immunostimulantes, antivirales, antiprolifératives et antiangiogéniques. Les peginterférons sont des interférons conjugués au polyéthylène glycol dans le but d'augmenter leur demi-vie.

## Positionnement

- Les interférons bêta-1a et bêta-1b diminuent la fréquence et la gravité des poussées chez certains



patients atteints de sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions; leur efficacité sur l'évolution à long terme n'a pas été démontrée (voir 10.14.).

### Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

### Contre-indications

- Grossesse.
- Dépression sévère ou idées suicidaires.
- Pour l'interféron bêta-1b aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

### Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Troubles hématologiques; rare: microangiopathie thrombotique (parfois fatale).
- Hyperkaliémie et augmentation de l'urée; rare: syndrome néphrotique (même après plusieurs années de traitement).
- Syndrome pseudo-grippal.
- Éruptions cutanées, hypersudation, alopecie.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Céphalées, spasticité, hypoesthésie.
- Douleurs musculo-squelettiques.
- Troubles thyroïdiens.
- Troubles psychiatriques (dépression, insomnie).
- Hépatotoxicité.
- Réactions au site d'injection.

### Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Interféron bêta-1a et interféron bêta-1b: l'utilisation pendant la grossesse est **contre-indiquée**.

### Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Attention aux signes cliniques précoces de microangiopathie thrombotique: thrombocytopenie, hypertension de survenue récente, fièvre, symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et altération de la fonction rénale.
- Surveillance régulière des signes ou symptômes précoces de syndrome néphrotique, tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale.
- Prudence en présence d'une pathologie cardiaque.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.4. Immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques

Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..

Sont abordés ici: l'alemtuzumab, les anticorps monoclonaux anti-CD20, le fumarate de diméthyle, le glatiramère, le natalizumab, les modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) et le tériflunomide.

Les interférons utilisés dans la SEP sont abordés au point 12.3.2.3.2.



### 12.3.2.4.1. Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal contre la glycoprotéine CD52 à la surface des lymphocytes.

#### Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

#### Contre-indications

- Infection par le VIH.
- Infection active.
- Hypertension non contrôlée.
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde.
- Coagulopathie, prise d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant.
- Autres maladies auto-immunes associées, en dehors de la SEP.

#### Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Réactivation de virus latents, pouvant induire une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), réactivation du cytomégalovirus et du virus d'Epstein-Barr.
- Troubles hématologiques.
- Réactions liées à la perfusion, généralement 1-3 jours après la perfusion: accident vasculaire cérébral hémorragique, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, thrombopénie et hémorragie alvéolaire pulmonaire.
- Pathologies auto-immunes: purpura thrombopénique immun, troubles thyroïdiens, néphropathie, hépatite, lymphohistiocytose hémophagocytaire (jusqu'à 4 ans après le traitement), pneumopathie (jusqu'à 1 mois après la perfusion), cholécystite (jusqu'à 2 mois après la perfusion).
- Réactions cardiovasculaires sévères (notamment infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

#### Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est nécessaire pendant le traitement et durant les 4 mois qui suivent.
- Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un vaccin vivant avant l'âge d'un an.
- **Allaitement: il n'existe pas de données chez l'humain, mais il peut y avoir un risque d'effets indésirables pour l'enfant lors de l'utilisation pendant la période d'allaitement.**

#### Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Chez les femmes: test de dépistage annuel du papillomavirus humain.
- Un dépistage de l'hépatite B et de l'hépatite C est parfois recommandé avant instauration du traitement.
- Les patients non protégés doivent être vaccinés contre le zona avant le traitement.
- Les conseils alimentaires pour prévenir la listériose sont importants: éviter la viande crue, les produits laitiers non pasteurisés et le fromage à pâte molle.
- Surveiller les tests de laboratoire et les symptômes cliniques pour détecter l'apparition de nouvelles



pathologies auto-immunes.

- **Informez le patient de la possibilité de réactions tardives et de complications (voir effets indésirables).**
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

#### **12.3.2.4.2. Anticorps monoclonaux anti-CD20**

L'ocrelizumab et l'ofatumumab sont des anticorps monoclonaux contre les lymphocytes B exprimant le CD-20. Ils sont administrés respectivement par voie intraveineuse et sous-cutanée.

Le rituximab, également un anticorps dirigé contre l'antigène CD-20, est rapporté au point 13.2.1.. Le positionnement dans l'arthrite est abordé au point 9.2.

#### **Positionnement**

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..

#### **Indications (synthèse du RCP)**

- Certaines formes de sclérose en plaques.

#### **Contre-indications**

- Infection active (entre autres hépatite B).
- Déficit immunitaire sévère.
- Affection maligne évolutive.

#### **Effets indésirables**

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et hépatite B.
- Réactions liées à la perfusion ou l'injection.

#### **Grossesse et allaitement**

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est nécessaire pendant et après le traitement. Ocrelizumab, jusqu'à 12 mois après et ofatumumab, jusqu'à 6 mois après.
- Vaccination des nourrissons nés de mères traitées par ofatumumab pendant la grossesse: une consultation entre le neurologue et le vaccinateur est nécessaire.

#### **Précautions particulières**

- Tous les patients doivent subir un dépistage de l'hépatite B avant le traitement.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

#### **12.3.2.4.3. Cladribine**

La cladribine appartient à la famille des analogues de purines et inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN. Ce chapitre concerne la forme orale de la cladribine.

#### **Positionnement**

- La cladribine sous forme orale est utilisée dans la sclérose en plaques [voir 10.14.].
- D'autres formes pharmaceutiques de cladribine et d'autres analogues des purines sont autorisés pour le traitement d'hémopathies malignes (voir 13.1.2.2.).



## Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques (voir RCP).

## Contre-indications

- Infection par le VIH.
- Infection active.
- Immunodéficience, immunosuppression.
- Affection maligne évolutive.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère.
- Grossesse et allaitement.

## Effets indésirables

- Risque accru d'infections (p.ex. herpès zoster).
- Possibilité d'un risque accru de cancer.
- Troubles hématologiques (lymphopénie), parfois hépatotoxicité.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Éruptions cutanées, alopécie.

## Grossesse et allaitement

- La cladribine est **contre-indiquée** pendant la grossesse.
- L'allaitement est **contre-indiqué** pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après la dernière dose de cladribine.
- Une contraception est indiquée chez les **femmes** pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après. Une double contraception (hormonale + méthode barrière) est nécessaire jusqu'à 4 semaines après la dernière dose de cladribine. Les **hommes** doivent utiliser un préservatif pendant leur traitement et jusqu'à 6 mois après.

## Précautions particulières

- Avant d'instaurer le traitement: dépistage de la tuberculose et des hépatites B et C. Une IRM de référence doit également être réalisée.
- Une vaccination contre le zona est recommandée avant le traitement chez les patients non immunisés.
- Toute grossesse doit être exclue avant d'instaurer le traitement.
- Conseiller aux patients de respecter les recommandations de dépistage des cancers.
- La cladribine ne doit pas être instaurée dans les 4 à 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin vivant. Il faut éviter d'administrer un vaccin vivant pendant et après le traitement tant que la numération leucocytaire n'est pas revenue dans les limites de la normale.

### 12.3.2.4.4. Fumarate de diméthyle

Le fumarate de diméthyle possède des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires.

## Positionnement

- Pour le fumarate de diméthyle (Tecfidera®) dans la sclérose en plaques: voir 10.14.
- Le fumarate de diméthyle (Skilarence®) peut être utilisé dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte. Sa place par rapport aux autres traitements n'est pas claire (voir 15.8).

## Indications (synthèse du RCP)

- Tecfidera®: certaines formes de sclérose en plaques.
- Skilarence®: formes modérées à sévères de psoriasis en plaques nécessitant un traitement systémique.



## Contre-indications

- **Grossesse.**
- Allaitement, troubles gastro-intestinaux graves.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. herpès zoster et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Flush cutané, bouffées vasomotrices, réactions cutanées, sensation de brûlure.
- Troubles gastro-intestinaux, lymphopénie, troubles de la fonction hépatique.
- Troubles rénaux.
- Réactions anaphylactiques.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Le fumarate de diméthyle est **contre-indiqué** pendant la grossesse.

## Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.4.5. Glatiramère

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique qui présente des similitudes avec la myéline.

#### Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..

## Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Anomalies cardiaques, anomalies rénales, atteinte hépatique, réactions d'hypersensibilité (systémiques) sévères.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Utilisation pendant la grossesse: données limitées mais rassurantes.

### 12.3.2.4.6. Natalizumab

Le natalizumab, un anticorps monoclonal, se lie aux molécules d'adhésion (intégrines) des leucocytes et empêche ainsi la transmigration à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Le natalizumab pourrait aussi supprimer l'activité inflammatoire.

#### Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..



## Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

## Contre-indications

- Infection active.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Traitement par un interféron  $\beta$  ou glatiramère.
- Pathologies malignes évolutives.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. infections herpétiques et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Réactions liées à la perfusion: vertiges, nausées, urticaire et rigidité (fréquent).
- Toxicité hépatique.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Utilisation pendant la grossesse: données limitées mais rassurantes.
- Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un vaccin vivant avant l'âge d'un an.

## Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

## 12.3.2.4.7. Modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P)

Ce chapitre concerne le fingolimod, l'ozanimod, le ponésimod et le siponimod.

## Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14..
- Pour le positionnement de l'ozanimod dans la colite ulcéreuse, voir 3.7..

## Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.
- Ozanimod: aussi colite ulcéreuse.

## Contre-indications

- **Grossesse.**
- Infection active.
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Pathologies malignes actives.
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Événements cardiovasculaires sévères dans les 6 mois précédents (p.ex. infarctus, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque).
- Trouble de la conduction cardiaque (p.ex. bloc auriculo-ventriculaire); facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Fingolimod: aussi trouble sévère du rythme cardiaque.



- Ponésimod: aussi insuffisance hépatique modérée (RCP).
- Siponimod: aussi allergie à l'arachide ou au soja; métaboliseurs lents pour le CYP2C9; antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoques.

## Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Sensibilité accrue aux infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. infections herpétiques et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Risque accru de cancers (surtout cancers cutanés).
- Troubles hématologiques (surtout lymphopénie); troubles de la fonction hépatique.
- Œdème maculaire, œdème périphérique, convulsions.
- Hypertension; bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire en début de traitement; rare syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.
- Fingolimod: aussi diarrhée, dépression, migraine, dyspnée, eczéma, alopecie, prurit, augmentation de la triglycéridémie, insuffisance hépatique aiguë.
- Ponésimod: aussi dépression, insomnie, anxiété, vertiges, hypoesthésie, migraine, dyspnée, dyspepsie, douleurs musculo-articulaires, élévation du cholestérol et de la CRP.
- Siponimod: aussi diarrhée, douleurs musculo-articulaires.
- Ozanimod, ponésimod et siponimod: aussi exploration fonctionnelle respiratoire anormale.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- **L'utilisation pendant la grossesse est contre-indiquée en raison du risque tératogène possible.**
- Une contraception fiable est nécessaire pendant et après le traitement. Fingolimod: jusqu'à 2 mois après, ozanimod: jusqu'à 3 mois après, ponésimod: jusqu'à 1 semaine après, siponimod: jusqu'à 10 jours après.

## Interactions

- La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante de certains antiarythmiques, de médicaments bradycardisants et de médicaments allongeant l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.).
- Le fingolimod est un substrat de CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- L'ozanimod est un substrat du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Eviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) et de la MAO-B (monoamine oxydase de type B).
- Le siponimod est un substrat du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). Le risque d'interactions dépend aussi du génotype CYP2C9 du patient (voir RCP).

## Précautions particulières

- Paramètres à contrôler avant et/ou pendant le traitement: notamment génotypage du CYP2C9 (pour siponimod), test de grossesse, anticorps contre le virus de la varicelle, examen ophtalmologique, ECG, examen cutané, tension artérielle. Pour plus de détails, voir le RCP.
- À l'arrêt du traitement: risque d'exacerbation sévère de la SEP. La normalisation du nombre de lymphocytes peut prendre plusieurs semaines.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.4.8. Tériflunomide

Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, un immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires, qui est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (voir 9.2.3.).



## Positionnement

- Pour le positionnement des divers médicaments utilisés dans la sclérose en plaques, voir 10.14.

## Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de sclérose en plaques.

## Contre-indications

- **Grossesse et allaitement.**
- Insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Troubles hématologiques, hépatotoxicité, troubles gastro-intestinaux (entre autres diarrhée, nausées).
- Hypertension, perte de cheveux, rare: réactions cutanées sévères.
- Neuropathie périphérique.
- Problèmes respiratoires (entre autres pneumopathie interstitielle, rare).

## Grossesse et allaitement

- **Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse en raison d'un risque possible de tératogénéicité.**
- **Une contraception fiable s'impose pendant le traitement, et jusqu'à 2 ans après son arrêt.**
- Avant même le désir de grossesse, les concentrations plasmatiques de tériflunomide doivent être inférieures à 0,02 mg/l, lors de 2 mesures consécutives avec un intervalle d'au moins 14 jours.
- **Le tériflunomide est également contre-indiqué pendant la période d'allaitement.**

## Interactions

- Diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K.
- Accélération de l'excrétion du tériflunomide par la colestyramine, ce qui peut être utile en cas de toxicité ou de désir de grossesse.
- Le tériflunomide est un inducteur du CYP1A2 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.5. Inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques)

#### 12.3.2.5.1. Inhibiteurs de JAK

Les inhibiteurs de protéines kinases de la famille des Janus kinases (JAK) sont abordés ici. Les JAK sont des enzymes intracellulaires qui transmettent les signaux de cytokines ou de facteurs de croissance impliqués dans un grand éventail de processus cellulaires, notamment les réponses inflammatoires, l'hématopoïèse et la surveillance immunitaire. Il y a quatre JAK: JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2.

Le deucravacitinib, un inhibiteur sélectif de TYK2, a un mécanisme d'action unique qui diffère de celui des inhibiteurs de JAK 1/2/3.

## Positionnement

- Ces inhibiteurs de protéines kinases sont parfois utilisés pour le traitement de fond ciblé de l'arthrite



chronique, en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond conventionnels (*voir 9.2.*), dans la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn (*voir 3.7.*), dans les formes modérées et sévères de dermatite atopique, dans la pelade et dans le psoriasis (*voir 15.8.*). Cette recommandation n'a pas été incluse dans le RCP du deucravacitinib, le premier inhibiteur sélectif de TYK2, qui semble avoir un profil de sécurité plus léger que les autres inhibiteurs de JAK.

- Dans le RCP il est recommandé de ne prescrire les inhibiteurs de JAK à certains patients que lorsqu'il n'existe pas d'alternatives appropriées (*voir aussi Folia de décembre 2022*). Cette recommandation n'a pas été incluse dans le RCP du deucravacitinib, le premier inhibiteur sélectif de TYK2, qui semble avoir un profil de sécurité plus léger que les autres inhibiteurs de JAK.
- Les inhibiteurs de protéines kinases sont utilisés en oncologie et sont repris en 13.2.2.. Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK, est également utilisé dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.

#### 12.3.2.5.1.1. Inhibiteurs de JAK 1/2/3

Les inhibiteurs sélectifs de JAK 1, JAK2 et JAK 3 sont abordés ici.

### Indications (synthèse du RCP)

- Abrocitinib: dermatite atopique.
- Baricitinib: certains types d'arthrite, dermatite atopique et la pelade (alopecia areata).
- Filgotinib: certains types de polyarthrite rhumatoïde et colite ulcéreuse.
- Tofacitinib: certains types d'arthrite et colite ulcéreuse.
- Upadacitinib: certains types d'arthrite, dermatite atopique, colite ulcéreuse et maladie de Crohn.

### Contre-indications

- Infection active, entre autres tuberculose; tuberculose latente.
- **Grossesse.**
- Tofacitinib et upadacitinib: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).

### Effets indésirables

- Risque accru d'infections (surtout zona).
- Troubles lipidiques, élévation du taux de créatine kinase.
- Troubles hématologiques (neutropénie, thrombocytose).
- Troubles gastro-intestinaux, diverticulites avec risque de perforation, troubles hépatiques.
- Thrombo-embolie veineuse y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
- Risque accru d'événements cardiovasculaires graves (notamment infarctus du myocarde) par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Risque accru d'infections graves par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Risque accru de cancers (notamment cancer du poumon et lymphome) par rapport aux inhibiteurs du TNF (*voir Folia de décembre 2022*).
- Tofacitinib: aussi céphalées et hypertension.
- Upadacitinib: aussi toux.

### Grossesse et allaitement

- Ces anti-JAK sont **contre-indiqués** pendant la grossesse.
- Selon le RCP, une contraception fiable est nécessaire pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après le traitement pour le baricitinib et le filgotinib; et jusqu'à 4 semaines après le traitement pour l'abrocitinib, le tofacitinib et l'upadacitinib.
- Un risque d'effets néfastes chez l'enfant ne peut être exclu en cas d'utilisation pendant la période d'allaitement.

### Interactions

- L'abrocitinib est un substrat des CYP2C19 et CYP2C9 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).



- Le tofacitinib et l'upadacitinib sont des substrats du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

### **Précautions particulières**

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- En raison du risque accru de cancers de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Prudence en présence de facteurs de risque de thromboembolie veineuse.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

#### 12.3.2.5.1.2. Inhibiteurs de TYK2

Il s'agit ici de l'inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase 2 (TYK2), le deucravacitinib.

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Psoriasis en plaques modéré à sévère.

### **Contre-indications**

- Infection active, entre autres tuberculose; tuberculose latente.

### **Effets indésirables**

- Risque accru d'infections (surtout Infections des voies aériennes supérieures et infections par le virus de l'herpès).
- Risque accru possible de cancer (y compris le lymphome et le cancer de la peau).
- Ulcères buccaux.
- Rash acnéiforme et folliculite.
- élévation du taux de créatine kinase.
- Les événements cardiovasculaires graves des autres inhibiteurs de JAK n'ont pas été observés dans les études avec le deucravacitinib. La sécurité à long terme n'est pas encore claire.

### **Grossesse et allaitement**

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Un risque d'effets néfastes chez l'enfant ne peut être exclu en cas d'utilisation pendant la période d'allaitement.

### **Précautions particulières**

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Dans l'attente de données supplémentaires sur le risque de cancer lié au deucravacitinib, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

## **12.3.2.6. Inhibiteurs du complément**

### **12.3.2.6.1. Inhibiteurs de C5**

L'éculizumab et le ravulizumab sont des anticorps monoclonaux qui inhibent l'activation de C5 du système du complément.



## Indications (synthèse du RCP)

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- Syndrome hémolytique et urémique atypique.
- Myasthénie grave réfractaire.
- Forme récurrente de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique.

## Contre-indications

- Infection à méningocoque; patients non vaccinés contre le méningocoque.
- Vaccination avec des vaccins vivants.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (surtout infections à méningocoque, aussi infections à gonocoque disséminées).
- Réactions à la perfusion jusqu'à 48 heures après la perfusion.
- Troubles hématologiques.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Hypertension, insomnie, éruption cutanée, prurit, alopecie, arthralgie, myalgie.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement, et jusqu'à 5 mois après son arrêt.

## Précautions particulières

- Les soins prophylactiques comprennent notamment la vaccination contre les infections à méningocoque (ACWY et B) et, chez les patients de moins de 18 ans, contre *Haemophilus influenzae* et les infections à pneumocoque.
- La vaccination peut exacerber les signes et les symptômes des pathologies pour lesquelles les inhibiteurs de C5 sont indiqués. Après une vaccination, il faut surveiller les symptômes de la maladie.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.6.2. Inhibiteurs de C3

Le pegcétacoplan inhibe l'activation de C3 du système complément.

## Indications (synthèse du RCP)

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

## Contre-indications

- Infection non guérie due à une bactérie encapsulée telle que *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.
- Patients qui n'ont pas reçu à ce jour de vaccination contre le méningocoque, le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*, à moins qu'ils ne reçoivent un traitement prophylactique par des antibiotiques appropriés jusqu'à 2 semaines après la vaccination.
- Intolérance héréditaire au fructose.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (surtout infections des voies respiratoires supérieures, infections urinaires).
- Réactions liées à l'injection, réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie).



- Hémolyse.
- Hypokaliémie, augmentation des enzymes hépatiques.
- Hypertension, troubles gastro-intestinaux, douleurs musculo-squelettiques, troubles rénaux, complication de la vaccination.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant le traitement, et jusqu'à 8 semaines après son arrêt.

## Précautions particulières

- Vacciner contre le méningocoque (ACWY et B), pneumocoque et *Haemophilus influenzae* au moins 2 semaines avant le début du traitement.
- Surveillance régulière des signes d'apparition d'une hémolyse (entre autres, mesure des taux de LDH).
- Interférence possible avec les réactifs à base de silice utilisés pour les panels d'analyse de la coagulation, entraînant un allongement de aPTT.
- Contrôle régulier de la fonction rénale (accumulation de polyéthylène glycol).
- Lors de l'arrêt du pegcétacoplan, surveiller l'apparition de signes d'hémolyse pendant au moins 8 semaines après la dernière dose. Envisager une diminution progressive.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.7. Immunomodulateurs divers

#### 12.3.2.7.1. Abatacept

L'abatacept inhibe l'activation des lymphocytes T et diminue ainsi entre autres la production de certaines cytokines.

#### Positionnement

- Concernant la polyarthrite rhumatoïde, voir 9.2.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Polyarthrite rhumatoïde, psoriasique et juvénile.

#### Contre-indications

- Infection active.

#### Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation de virus latents, p.ex. leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Céphalées, nausées: fréquent.
- Réactions liées à la perfusion (p.ex. céphalées, vertiges, élévation de la pression artérielle).

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est requise pendant le traitement, et jusqu'à 14 semaines après son arrêt.



## Précautions particulières

- Avant d'initier un traitement à l'abatacept, la tuberculose doit être exclue (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax); en présence d'une tuberculose, des antituberculeux doivent être instaurés avant le début du traitement par l'abatacept.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.7.2. Anifrolumab

L'anifrolumab est un antagoniste des récepteurs à l'interféron de type I.

## Indications (synthèse du RCP)

- Traitement additionnel du lupus érythémateux systémique modéré à sévère.

## Contre-indications

- Infection active.
- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

## Effets indésirables

- Infections des voies respiratoires, zona.
- Augmentation possible du risque de cancer.
- Réactions liées à la perfusion (y compris anaphylaxie).

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.

## Précautions particulières

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.7.3. Aprémilast

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4.

## Positionnement

- Concernant le psoriasis, voir 15.8.

## Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de psoriasis et arthrite psoriasique.
- Ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet.

## Contre-indications

- **Grossesse.**

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Troubles gastro-intestinaux avec diarrhée et vomissements parfois très sévères, perte d'appétit, douleurs dorsales, migraine.
- Insomnie, dépression, idées suicidaires et comportements suicidaires.



## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- L'aprémilast est **contre-indiqué** pendant la grossesse.

## Interactions

- L'aprémilast est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.).

## Précautions particulières

- Attention à l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires.
- Contrôler régulièrement le poids des patients en insuffisance pondérale.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.7.4. Bélimumab

Le bélimumab est un anticorps monoclonal contre la protéine BlyS (un facteur de survie des lymphocytes B).

## Indications (synthèse du RCP)

- Lupus érythémateux systémique actif.
- Glomérulonéphrite lupique active.

## Contre-indications

- Grossesse.
- Infection active.
- Vaccination avec des vaccins vivants.

## Effets indésirables

- Des effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections.
- Réactivation des virus lanternes, p.ex. herpès zoster et leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Leucopénie, troubles gastro-intestinaux, douleurs aux extrémités, migraine.
- Réactions d'hypersensibilité, réactions liées à la perfusion ou à l'injection.
- Dépression, idées suicidaires et comportement suicidaire.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Le bélimumab est **contre-indiqué** pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est requise pendant le traitement, et jusqu'à 4 mois après son arrêt.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé) [voir Folia de mars 2021].

## Précautions particulières

- La vaccination contre le pneumocoque doit être envisagée avant d'initier le traitement.
- Attention à l'apparition de dépression et tendance suicidaire.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### 12.3.2.7.5. Efgartigimod alfa

L'efgartigimod alfa est un fragment d'un anticorps qui se lie au récepteur néonatal Fc pour diminuer les Ig G



circulantes.

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Myasthénie auto-immune généralisée avec anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

### **Contre-indications**

- Vaccination simultanée avec des vaccins vivants.

### **Effets indésirables**

- Infections respiratoires et urinaires.
- Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité. Des réactions anaphylactiques ont été rapportés.
- Myalgies, céphalées.

### **Grossesse et allaitement**

- Pas de données humaines: à envisager chez les femmes enceintes uniquement si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.
- A n'envisager chez les femmes qui allaitent que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

### **Interactions**

- L'efgartigimod alfa peut diminuer la concentration des médicaments (les immunoglobulines, les anticorps monoclonaux ou les dérivés d'anticorps) contenant le domaine Fc humain des IgG. Un traitement par ces médicaments doit être retardé jusqu'à 2 semaines après la dernière administration d'efgartigimod alfa.

### **Précautions particulières**

- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

### **12.3.2.7.6. Tézépelumab**

Le tézépelumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la cytokine lymphopoïétine stromale thymique (TSLP).

### **Positionnement**

- En ce qui concerne l'asthme, voir 4.1.
- La place du tézépelumab n'est pas claire. Il est utilisé dans l'asthme sévère, après échec des traitements classiques (voir *Folia de mars 2023*).

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Traitement d'entretien de l'asthme sévère non contrôlé à partir de l'âge de 12 ans.

### **Contre-indications**

- Infection grave.

### **Effets indésirables**

- Pharyngite, éruption cutanée, arthralgie, réaction au site d'injection.
- Réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie). Parfois également plusieurs jours après l'administration.

### **Grossesse et allaitement**

- Très peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.



## Précautions particulières

- Le tézépelumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations aiguës de l'asthme.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après l'instauration du traitement par le tézépelumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- En cas d'événement cardiaque grave, le traitement doit être interrompu.
- Les patients présentant une infection par des helminthes doivent être traités avant l'initiation d'un traitement par tézépelumab.
- Vaccinations simultanées avec des vaccins vivants doivent être évitées.

### 12.3.2.7.7. Védolizumab

Le védolizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'anti-intégrine  $\alpha4\beta7$ .

#### Positionnement

- Concernant la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse: voir 3.7.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes de la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (voir RCP).

#### Contre-indications

- Infection active.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Vaccination avec des vaccins vivants.

#### Effets indésirables

- Les effets indésirables sont fréquents et parfois très graves.
- Risque accru d'infections (par exemple rhinopharyngite).
- Réactivation de virus latents comme dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- Réactions à la perfusion, troubles gastro-intestinaux, hémorroïdes, abcès et fissure anale, réactions cutanées, arthralgie, douleurs (dos, membres), spasmes musculaires.
- Hypertension, paresthésie, rarement réactions anaphylactiques conduisant à un choc.

#### Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2.
- Peu de données chez l'humain: à éviter pendant la grossesse.
- Une contraception fiable est recommandée pendant et jusqu'à 18 semaines après le traitement.
- Si le traitement a été poursuivi au-delà de la 22 semaine de grossesse, la vaccination du nourrisson avec un vaccin vivant doit être reportée après l'âge de 6 mois (l'enfant étant susceptible d'être encore immunodéprimé [voir Folia de mars 2021]).

#### Précautions particulières

- Un dépistage de la tuberculose latente (signes anamnestiques, test cutané tuberculinique ou test IGRA et radiographie du thorax) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. En cas de dépistage positif, la tuberculose latente doit être traitée pendant 6 mois.
- Concernant la vaccination des patients sous immunosuppresseurs: voir 12.3.2. rubrique "Précautions particulières".

## 12.4. Allergie

Sont discutés ici:



- les antihistaminiques H
- les désensibilisants.

La prise en charge des réactions anaphylactiques est discutée dans *Intro.7.3.*

### 12.4.1. Antihistaminiques H

Ce chapitre discute des antihistaminiques H à usage systémique. Les antihistaminiques à usage dermatologique sont repris en *15.3.*. Les antihistaminiques H à usage ophtalmique ou nasal sont repris respectivement en *16.2.3.* et *17.3.2.3.*.

#### Positionnement

- Certains antihistaminiques passent la barrière hémato-encéphalique et exercent ainsi un effet sédatif: ils sont appelés “antihistaminiques sédatifs”. D’autres la franchissent à peine et sont donc moins sédatifs: ce sont les antihistaminiques “peu sédatifs”. L’effet sédatif varie toutefois beaucoup d’un individu à l’autre, et dépend aussi de la prise d’autres médicaments sédatifs ou d’alcool.
- Rhino-conjonctivite allergique (rhume des foins)
  - Voir Fiche de transparence “Rhume des foins”.
  - Traitement oral: les antihistaminiques H par voie orale sont efficaces sur la plupart des symptômes, mais leur effet sur la congestion nasale est souvent limité. Il n’est pas clairement établi si les antihistaminiques sédatifs sont plus efficaces que les antihistaminiques peu sédatifs. Le montélukast (*voir 4.1.7.*) ne semble pas plus efficace que les antihistaminiques H par voie orale, mais les données sur le montélukast dans le rhume des foins sont beaucoup moins nombreuses; il a éventuellement une place chez les patients atteints également d’asthme.
  - Traitement nasal: les corticostéroïdes par voie nasale (*voir 17.3.2.3.2.*) sont les plus efficaces, tant sur les symptômes de rhinite que sur les symptômes de conjonctivite. Les antihistaminiques par voie nasale (*voir 17.3.2.3.3.*) sont aussi efficaces sur les symptômes nasaux que les antihistaminiques par voie orale; ils agissent plus rapidement que les antihistaminiques oraux ou que les corticostéroïdes par voie nasale; ils n’ont pas beaucoup d’effet sur les symptômes oculaires. Les vasoconstricteurs par voie nasale (*voir 17.3.2.2.*) peuvent éventuellement être utilisés pendant une courte durée (5 à 7 jours) afin de diminuer la congestion nasale. Le bromure d’ipratropium par voie nasale, un anticholinergique, diminue la rhinorrhée.
  - Traitement ophtalmique: l’administration oculaire d’antiallergiques (*voir 16.2.3.*) peut être envisagée lorsque les symptômes de conjonctivite restent gênants malgré les autres traitements; les antihistaminiques H et le cromoglicat sont utilisés. Il est préférable d’éviter l’utilisation de corticostéroïdes à usage ophtalmique (*voir 16.2.1.*), et s’ils sont utilisés, ils doivent l’être sur une période aussi courte que possible. L’usage ophtalmique d’AINS (*voir 16.2.2.*) dans la conjonctivite allergique est peu étayé.
  - Une désensibilisation aux pollens de graminées par voie sublinguale en prévention de la rhinite allergique et de la conjonctivite n’a qu’un effet limité (*voir 12.4.2., Fiche de Transparence “Rhume des foins” et Folia de janvier 2017.*)
- Indications bien documentées des antihistaminiques H
  - Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (*voir ci-dessus*), de l’urticaire, et de réactions allergiques ou pseudo-allergiques peu sévères à des médicaments, des aliments ou d’autres substances.
  - Mal des transports avec nausées et vomissements [*voir 17.2.3. et Folia de mai 2023*]: en cas de réponse insuffisante aux mesures non médicamenteuses, les antihistaminiques H1 sédatifs peuvent être envisagés en prévention du mal des transports chez les personnes qui y sont sujettes. Leur utilisation chez l’enfant doit rester exceptionnelle et limitée aux enfants de plus de 2 ans. L’indication “mal des transports” figure dans le RCP des spécialités à base de cinnarizine (*voir 1.10.*), de diménhydrinate et de méclozine. Le RCP de l’association fixe cinnarizine + diménhydrinate (Arlevertan®) ne mentionne



pas le mal des transports comme indication.

- Nausées et vomissements pendant la grossesse (*voir 3.4. et Folia de mars 2020*): lorsque les mesures non-médicamenteuses sont insuffisantes, la doxylamine (uniquement disponible en association avec la pyridoxine) ou la méclozine (*off-label*) peuvent être utilisés. La doxylamine et la méclozine ont des propriétés anticholinergiques et sédatives dont il faut tenir compte pour la mère.
- Indications non ou peu documentées des antihistaminiques H
  - Prurit dû à d'autres affections qu'une urticaire.
  - Rhinite non allergique, asthme bronchique et BPCO ne répondant pas aux antihistaminiques H (ni au kétotifène).
  - Toux: les antihistaminiques H ont un rapport bénéfice/risque négatif dans cette indication.
  - Insomnie ou angoisse (diphenhydramine, hydroxyzine): les antihistaminiques H ont un rapport bénéfice/risque négatif dans cette indication en raison du manque d'études et d'effets sédatifs et anticholinergiques importants.
  - Vertiges (rotatoires) dans certaines pathologies du labyrinthe: *voir 17.2.2.*
  - Réactions allergiques généralisées telles qu'un choc anaphylactique: l'administration d'antihistaminiques H n'a qu'un rôle limité et l'administration d'adrénaline est beaucoup plus importante (*voir Intro.7.3.*).
- Les associations d'un antihistaminique H à un sympathicomimétique (*voir 17.3.1.2.*), un antitussif ou un spasmolytique sont à déconseiller.
- L'application d'antihistaminiques sur la peau (*voir 15.3.*) est déconseillée en raison du risque élevé d'hypersensibilité et de photosensibilisation.

## Contre-indications

- Pour les antihistaminiques H nettement anticholinergiques (*voir la rubrique "Effets indésirables"*): celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Hydroxyzine: facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Mizolastine: insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Sédation: variable selon les produits, les individus et l'âge; à la posologie préconisée, la bilastine, la cétirizine (et la lévocétirizine), l'ébastine, la fexofénadine, la loratadine (et la desloratadine), la mizolastine et la rupatadine sont peu sédatives.
- Effets anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*): surtout marqués avec la diphenhydramine, le diménhydrinate, l'hydroxyzine, la méclozine, la cétirizine, la doxylamine, la fexofénadine, la loratadine et l'oxomémazine.
- Leucopénie et agranulocytose: rare.
- Hydroxyzine: **allongement de l'intervalle QT** avec risque de torsades de pointes (pour les facteurs de risque des torsades de pointes, *voir Intro.6.2.2.*). Pour les autres antihistaminiques H, les données concernant l'allongement de l'intervalle QT sont rassurantes.

## Grossesse et allaitement

- Au sujet des nausées et vomissements pendant la grossesse, *voir 3.4. et Folia de mars 2020.*
- En cas d'administration d'antihistaminiques H en fin de grossesse, de la sédation et de l'excitation peuvent survenir chez le nouveau-né.

## Interactions

- Hydroxyzine: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Sédation accrue en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool.
- La diphenhydramine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- L'ébastine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).



- La cétirizine, la desloratadine, la fexofénadine et la loratadine sont des substrats de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La loratadine est aussi un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

### **Précautions particulières**

- Comme c'est le cas pour tous les médicaments à effet sédatif, la prudence s'impose en particulier chez les nourrissons, les jeunes enfants et chez les personnes âgées. Certains antihistaminiques sédatifs pourraient être impliqués dans le syndrome de la mort subite du nourrisson.

#### **12.4.1.1. Antihistaminiques peu sédatifs**

#### **12.4.1.2. Antihistaminiques sédatifs**

#### **12.4.1.3. Associations**

### **Positionnement**

- La doxylamine + pyridoxine est une option dans la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse (*voir 3.4.*).

### **Contre-indications**

- Doxylamine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*), crise d'asthme, prise concomitante d'IMAO.

#### **12.4.2. Désensibilisants**

### **Positionnement**

- Une désensibilisation est possible pour certains allergènes. Il faut faire une distinction entre la désensibilisation à des allergènes inhalés (acariens, pollens) et la désensibilisation aux hyménoptères (guêpes, abeilles, bourdons).
- Les préparations administrées par voie sous-cutanée pour la désensibilisation à des allergènes inhalés sont composées individuellement pour chaque patient. Leur succès n'est pas toujours prévisible.
- La désensibilisation par voie sublinguale aux allergènes inhalés en prévention de la rhino-conjonctivite allergique ou de l'asthme allergique, n'exerce qu'un effet limité (*voir 12.4.1., Fiche de Transparence "Rhume des foies" et Folia de janvier 2017.*).
- La désensibilisation aux venins d'abeille, de guêpe ou de bourdon ne se justifie que lorsque l'anamnèse indique une réaction anaphylactique et après confirmation d'une hypersensibilité à l'espèce d'hyménoptères en question, p.ex. par détermination d'une IgE spécifique. La protection conférée par ce traitement est élevée (95-98%) et peut souvent sauver la vie.

### **Contre-indications**

- Pathologies malignes.
- Immunodéficience congénitale ou acquise.
- Asthme non contrôlé.
- Injection: maladie cardio-vasculaire grave.
- Formes sublinguales: également stomatites.

### **Effets indésirables**

- En injection: réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.
- Par voie sublinguale: réactions locales fréquentes (prurit, tuméfaction buccale); des réactions anaphylactiques ne peuvent être exclues.



## Précautions particulières

- Injection: en raison des risques d'anaphylaxie, les patients doivent rester sous surveillance après les injections, et du matériel de réanimation doit être à disposition.

### 12.4.3. Anticorps monoclonaux dirigés contre les Ig-E

Lomalizumab est un anticorps monoclonal humanisé biosynthétique anti-IgE: il entraîne une diminution de la concentration en IgE libres.

## Indications (synthèse du RCP)

- Certaines formes sévères d'asthme allergique, d'urticaire ou de polypose naso-sinusienne.

## Effets indésirables

- Réactions au site d'injection.
- Surtout chez les enfants: céphalées, fièvre, douleurs abdominales.
- Douleurs articulaires.
- Réactions d'hypersensibilité parfois retardées (rarement anaphylaxie), réactions anaphylactiques survenant généralement dans la période des 3 premières doses.

## Grossesse et allaitement

- Voir 12.3.2..
- Le passage transplacentaire des anticorps monoclonaux augmente progressivement à partir du 2 trimestre de la grossesse, ce qui induit un risque d'immunosuppression chez le nourrisson. Si la mère a quand même été exposée pendant la majeure partie de sa grossesse, il est déconseillé de vacciner son enfant avec un **vaccin vivant** avant l'âge d'un an.

## Précautions particulières

- Lomalizumab ne doit pas être utilisé pour traiter les exacerbations d'asthme, les bronchospasmes aigus ou l'état de mal asthmatique.
- Il est déconseillé d'interrompre brutalement la prise de corticostéroïdes (quelle que soit leur voie d'administration) après l'instauration du traitement par omalizumab. Lorsqu'il est indiqué de diminuer la dose de corticostéroïdes, la diminution doit se faire progressivement.
- Des cas d'hyperéosinophilie ont été rapportés dans le traitement de l'asthme: attention à l'apparition de lésions cutanées de vascularite, d'une aggravation des symptômes pulmonaires, d'anomalies au niveau des sinus paranasaux, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. Surtout en cas de réduction de la corticothérapie orale.
- Prudence chez les patients à risque accru d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie.

### 12.4.4. Agents de diagnostic