



Hépatite A

L'impact de la vaccination universelle

Initialement, la vaccination contre l'hépatite A était uniquement recommandée à des groupes de populations à risque. S'inspirant des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et des *Centers for Disease Control and Prevention*, plusieurs pays et régions à moyenne endémicité ont initié, depuis 1997 – 1999, des programmes de vaccination généralisée.

C'est notamment le cas dans les Pouilles (Italie), en Catalogne (Espagne) et dans le North Queensland (Australie). Dans tous ces cas, la vaccination a induit une baisse rapide de l'incidence de l'hépatite A.

Aux Etats-Unis

Depuis 1999, aux Etats-Unis, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recommande aux Etats confrontés à une incidence annuelle ≥ 20 cas par 100.000 (entre 1987 et 1997), la vaccination systématique de tous les enfants contre l'hépatite A. La vaccination doit aussi être envisagée dans les Etats dont l'incidence est ≥ 10 mais < 20 par 100.000 habitants. En application de cette recommandation, 17 Etats vaccinent les enfants âgés de 2 à 18 ans (avec une attention particulière pour les enfants entre 2 et 5 ans).

Une étude récente (1) montre que cette stratégie a provoqué une forte baisse de l'incidence de l'hépatite A, en moyenne de 76%, l'amenant à 2,6/100.000.

Sommaire

Hépatite A p. 1 - 2	L'impact de la vaccination universelle
Epidémie p. 2 - 4	Oreillons dans une école
Rotavirus p. 5 - 6	L'Europe étudie l'enregistrement d'un vaccin humain
Papillomavirus humain p. 6 - 8	Vaccination : les perspectives
Questions/réponses p. 8	Grippe saisonnière et grippe aviaire

La diminution est la plus grande dans les 17 Etats où la vaccination est pratiquée (88% contre 53% dans les Etats qui ne vaccinent pas), malgré la couverture vaccinale assez basse (25 à 50%). La plus forte baisse est enregistrée chez les enfants entre 2 et 9 ans, mais elle est significative dans tous les groupes d'âges.

En Israël

Une deuxième étude récente aborde les résultats de la vaccination universelle contre l'hépatite A en Israël, où une autre stratégie a été choisie. On y vaccine depuis juillet 1999 tous les nourrissons à l'âge de 18 mois ($< 3\%$ de la population). L'incidence annuelle de l'hépatite A est ainsi descendue de 50,4/100.000 durant la période 1993 - 1998 à 2,2 - 2,5/100.000 durant la période 2002 - 2004. Cela représente une baisse de 95%. Cette diminution ne survient pas uniquement dans le groupe des nourrissons vaccinés (couverture de 85 - 90%), mais également dans tous les autres groupes d'âges. Le succès de ce programme illustre l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite A et montre comment, en peu de temps, une immunité de groupe peut se constituer.

Discussion

Bien que la vaccination ait certainement grandement contribué dans les deux cas à la forte baisse de l'incidence de l'hépatite A, d'autres facteurs peuvent également avoir joué : une meilleure hygiène, des fluctuations naturelles de l'épidémiologie du virus de l'hépatite A (VHA), etc.

L'expérience israélienne suggère qu'en raison d'un phénomène d'immunité de groupe, une vaccination de rattrapage de groupes de population plus âgés n'est pas nécessaire. Ce dernier peut être lié à la couverture vaccinale élevée dans le groupe des nourrissons, qui représentent la source principale de transmission. Mais l'on doit aussi tenir compte qu'une proportion importante des adolescents et des adultes israéliens ont encore des anticorps anti-VHA, suite à une exposition antérieure à la maladie. Des études ultérieures devront préciser dans quelle mesure ce dernier élément contribue à l'immunité de groupe.

Pour un programme efficace de vaccination universelle des nourrissons ou des enfants, il n'est pas seulement nécessaire d'obtenir une couverture vaccinale élevée; en outre, le vaccin contre l'hépatite A doit offrir une protection à long terme, de préférence sans nécessiter de rappel. Sinon existent les risques qu'une infection survienne plus tardivement dans la vie et qu'une maladie au départ asymptomatique chez l'enfant se transforme à cet âge plus tardif en maladie symptomatique. Cette situation est cependant très improbable en raison de la présence d'anticorps protecteurs plus de 10 ans - et même plus de 25 ans après vaccination (sur base de projections mathématiques)- et de l'induction d'une mémoire immunitaire assurant également la protection en l'absence d'anticorps mesurables. Sur base des connaissances actuelles, un rappel chez des adultes en bonne santé est tout aussi peu nécessaire.

Comme le vaccin contre l'hépatite A peut être administré simultanément à d'autres vaccins, et si son coût est acceptable, une vaccination généralisée des nourrissons et des enfants doit être sérieusement envisagée dans les pays où l'endémicité est haute à moyenne; ce scénario se développera au cours des prochaines années à l'échelle planétaire.

*Prof. Pierre Van Damme
& Dr. Koen Van Herck
Vakgroep epidemiologie
Universiteit Antwerpen*

Pour la pratique

En Belgique, il n'y a pas de recommandations pour une vaccination universelle de la population.

Le vaccin contre l'hépatite A est recommandé:

- pour certains groupes à risque
 - les voyageurs vers les zones endémiques
 - les hommes homosexuels et bisexuels
 - les candidats pour une transplantation hépatique

- les patients atteints de pathologies chroniques du foie (entre autres les patients atteints d'hépatite C)
- les hémophiles
- les personnes en contact avec un patient atteint d'hépatite A
- le personnel et les résidents d'institutions pour handicapés mentaux
- les jeunes enfants d'émigrants qui retournent dans leur pays d'origine

(pour plus d'informations, voir www.health.fgov.be/CSH_HGR)

- pour certaines professions pour lesquelles un remboursement par le Fond des Maladies Professionnelles est prévu.

Références :

- Wasley A, Samandari T, Bell B. Hepatitis A in the United States in the era of vaccination. JAMA, 2005
- Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. National universal hepatitis A immunization program of toddlers in an endemic Country. JAMA 2005
- Van Damme P, Van Herck K. Hepatitis A vaccination programs matched to the national epidemiology: two country experiences. JAMA 2005.

Épidémie

Oreillons dans une école

Les données recueillies lors d'un foyer de cas d'oreillons dans une école à Bruxelles ont permis une évaluation de l'efficacité vaccinale et mettent en évidence l'importance d'obtenir une meilleure couverture pour le vaccin RRO.

En Belgique, la vaccination contre les oreillons, introduite en 1980, s'est généralisée en 1985 avec l'emploi systématique du vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons (RRO) administré entre 12 et 15 mois. Une seconde dose de vaccin a été recom-

mandée en 1995 pour les enfants en fin d'école primaire. La couverture vaccinale pour une dose de vaccin est restée voisine de 83 % en Flandres et en Wallonie et elle n'atteint que 75 % à Bruxelles (1) (voir *Vax Info n°42*). Ces taux restent en dessous de la couverture minimale de 90-95% requise pour le contrôle de la maladie. Des épidémies locales d'oreillons vont donc continuer à surgir. Un grand nombre de cas observés parmi des vaccinés lors d'une épidémie pourrait mettre en doute l'efficacité du vaccin et entraîner des questions de la part du personnel soignant et des parents. A la suite d'un foyer de cas d'oreillons dans une école à Bruxelles, l'efficacité vaccinale du composant anti-oreillons du vaccin RRO a été évaluée.

■ Méthode

L'efficacité vaccinale a été estimée par une étude rétrospective de cohorte dans une école bruxelloise où plusieurs cas d'oreillons ont été déclarés, par le service de Promotion de la Santé à l'Ecole (PSE), à l'Inspection d'Hygiène de la Commission Communautaire Commune de Bruxelles-Capitale (CCC) durant les mois de septembre, octobre et novembre 2003.

La notification des cas d'oreillons était basée sur un diagnostic clinique. Le service PSE a déclaré les cas rétrospectivement à partir d'informations recueillies par les enseignants de toutes les classes de l'école. Ces informations ont été vérifiées dans la mesure du possible auprès des médecins traitants qui ont reçu un questionnaire pour la collecte de données épidémiologiques, y compris les signes cliniques. Les non-répondants ont été contactés par la suite à deux reprises. Les enfants ayant été absents au moins un jour pour cause de maladie pendant la période concernée ont également reçu un questionnaire à remplir par le médecin traitant ou, à défaut, par les parents, pour retrouver des cas non rapportés.

Le diagnostic d'oreillons a été retenu sur base de la définition suivante : tableau clinique se caractérisant par l'apparition brutale d'une tuméfaction unilatérale ou bilatérale, douloureuse et spontanément résolutive de la glande parotide ou d'une autre glande salivaire, durant plus de deux jours et sans autre cause apparente.

L'état vaccinal de tous les enfants de l'école a été vérifié à partir de la carte de vaccination ou des informations du dossier médical du service PSE. Le type de vaccin RRO administré n'était pas systématiquement enregistré sur les cartes de vaccination.

L'efficacité vaccinale (VE) a été déterminée en utilisant la formule standard : $VE (\%) = ((ARU - ARV) / ARU) \times 100$, où ARU ("attack rate unvaccinated") est le taux d'attaque dans le groupe des non-vaccinés et ARV ("attack rate vaccinated") le taux d'attaque dans le groupe des vaccinés. Les enfants pour lesquels le statut vaccinal était inconnu ont été écartés pour le calcul de la VE. Les intervalles de confiance (IC) ont été calculés avec Epi-Info 6.

■ Résultats

De septembre à fin novembre 2003, 22 cas suspects d'oreillons ont été rapportés par le Service PSE. Onze questionnaires avec les données épidémiologiques ont été renvoyés, 10 par le médecin traitant et un par les parents. Parmi les 11 cas où le ques-

tionnaire a été rempli, les signes cliniques ne correspondaient pas à la définition d'oreillons dans 4 cas (36,4%). Il s'agissait d'une affection dentaire ou d'une otite. Les 11 autres cas sans réponse ont été considérés comme des cas d'oreillons évidents (voir plus bas "discussion"). Un total de 64 absences pour maladie a été observé pendant cette période d'épidémie d'oreillons. Le questionnaire avec les signes cliniques a été renvoyé pour 22 enfants. Pour 2 enfants, les signes cliniques correspondaient à la définition de cas des oreillons (voir Tableau 1).

Au total, 20 cas d'oreillons ont donc été pris en compte. Un seul cas a été confirmé au laboratoire. Les enfants étaient âgés de 5 à 13 ans, la médiane étant de 9 ans. L'école comptant 313 élèves, le taux d'attaque lors de cette épidémie était de 6,4%.

Le statut vaccinal a pu être vérifié pour 251 (80,2%) des 313 élèves. La couverture vaccinale pour une dose du vaccin est de 94,8% pour les élèves disposant d'une carte de vaccination et de 76,0% si on considère que tous les enfants n'ayant pas de carte de vaccination sont non vaccinés. L'information sur le statut vaccinal est davantage disponible pour les enfants plus âgés (Figure 1). Parmi les 20 enfants qui ont présenté les oreillons, 13 cas (65%) étaient vaccinés et 7 cas (35%) n'avaient pas été vaccinés. Le nombre de cas d'oreillons parmi les enfants vaccinés augmente en fonction du nombre d'années écoulées depuis le

moment de vaccination (Figure 2). L'efficacité vaccinale globale a été estimée à 89,9% (IC 95% : 79,0-95,1). Bien que de façon statistiquement non significative, l'efficacité tend à diminuer avec l'âge.

■ Discussion

Le calcul de l'efficacité d'un vaccin est surtout dépendant de la minutie du relevé du statut vaccinal et de la précision du diagnostic de la maladie.

Contrairement à ce qui est généralement attendu (perte d'information sur le statut vaccinal au cours des années), les données sur l'état vaccinal étaient davantage disponibles pour les enfants plus âgés. Ceci s'explique probablement par le fait que, chez les élèves qui fréquentent la même école depuis plusieurs années, le service PSE a eu plus de temps pour encourager les parents à apporter la carte de vaccination.

Le diagnostic clinique d'oreillons est généralement facile et sa valeur prédictive positive a tendance à augmenter lors d'une épidémie. La difficulté de l'étude présentée ici réside dans la fiabilité de la notification rétrospective, par un personnel non médical, ce qui peut avoir entraîné un biais de classification. Les 11 cas pour lesquels l'information n'a pas pu être contrôlée ont été considérés comme étant des cas d'oreillons, même s'il est possible que certains cas aient été mal diagnostiqués. Cependant la notification d'autres maladies comme cas d'oreillons aurait plutôt comme effet d'égaliser les taux d'attaque dans les 2 groupes, vaccinés et non-vaccinés. Ceci entraînerait une sous-estimation de l'efficacité vaccinale. Vu le taux d'attaque global relativement élevé, l'exposition a été considérée comme étant égale pour les vaccinés et les non vaccinés. Si on considère que, a priori, les enfants vaccinés ont une plus grande probabilité d'être vus par un médecin que les enfants malades non vaccinés,

Tableau 1: Informations sur les signes cliniques des cas d'oreillons rapportés par le Service PSE et chez les enfants absents de l'école pour maladie, de septembre à novembre 2003.

	Cas cliniques d'oreillons (%)	Autre maladie (%)	Pas d'info (%)	Total
Cas rapportés (PSE)	7 (32)	4 (18)	11 (50)	22
Enfants absents	2 (3)	20 (31)	42 (66)	64

la VE serait surestimée. Ce biais a été contrôlé partiellement par l'envoi d'un questionnaire aux parents d'enfants absents pendant la période de l'épidémie, et n'ayant pas consulté un médecin.

Le taux d'efficacité vaccinale de 90% observé ici est nettement supérieur à celui rapporté (64%) dans un milieu scolaire à Bruges (2,3) (voir *Vax Info* n° 38). L'étude à Bruges montre une diminution de l'efficacité vaccinale lorsque le délai après la vaccination augmente, ce qui est également observé ici. Ceci tend à montrer que les échecs secondaires dus à la disparition

des anticorps jouent un rôle plus important que les échecs primaires dus à l'absence de réponse à la vaccination. En effet, l'efficacité du vaccin contre les oreillons est estimée à 95% dans les études préliminaires à l'enregistrement, mais séroconversion n'est pas synonyme de séroprotection comme l'a montré l'inefficacité totale de la souche vaccinale *Rubini* utilisée en Suisse (4). L'étude de Bruges donne une efficacité vaccinale de 64% et une publication londonienne récente comprenant des enfants âgés de 1 à 18 ans et des cas contrôlés (5) arrive au même résultat : 64% après une dose et 88% après deux doses de RRO.

Conclusion

Malgré les limites de l'étude, les résultats montrent que, faute d'une couverture suffisante, une immunité de groupe contre les oreillons n'est pas atteinte dans notre pays. Le virus sauvage continue à circuler. En raison de la perte progressive de l'immunité, les épidémies locales surviennent principalement chez les enfants en fin d'école primaire et vont probablement survenir chez des adolescents et de jeunes adultes vaccinés depuis 15 à 20 ans.

Pour la pratique

Il est impératif d'assurer une meilleure couverture du vaccin RRO, tant pour la première que la seconde dose, en ne négligeant aucune opportunité de vérifier le statut vaccinal des enfants et de réaliser les vaccinations de rattrapage de la première comme de la seconde dose. On obtiendra ainsi une immunité de groupe qui empêchera la circulation du virus.

Tinne Lernout

Institut Scientifique de Santé Publique
Section Epidémiologie

Nous tenons à remercier le Professeur Jacques Senterre, le Dr Henry et Mme Walraevens du service PSE du Centre Héliport à Bruxelles pour leur participation.

Références :

1. Swennen B, Robert E. Couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en Wallonie. *Vax Info* 42 (2005) :1-4.
2. Vandermeulen C, Roelants M, Vermoere M, Rosseeuw K, Goubau P, Hoppenbrouwers K. Outbreak of mumps in a vaccinated child population: a question of vaccine failure? *Vaccine* 22 (2004):2713-2716.
3. Vandermeulen C, Rosseeuw K, Vermoere M, Roelants M, Goubau P, Hoppenbrouwers K. *Vax Info* 38 (2004):6-8.
4. Chamot E, Toscani L, Egger P, Germann D, Bourquin C. Estimation of the efficacy of the three strains of mumps vaccines during an epidemic of mumps in hte Geneva canton. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 46 (1998):100-107.
5. Harling R, White JM, Ramsey ME, Macsween KF, van den Bosch C. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine : a case control study. *Vaccine* 23 (2005) : 4070-4074.

Figure 1 : Statut vaccinal des 313 élèves pour une dose du vaccin RRO par groupe de classes maternelles et primaires

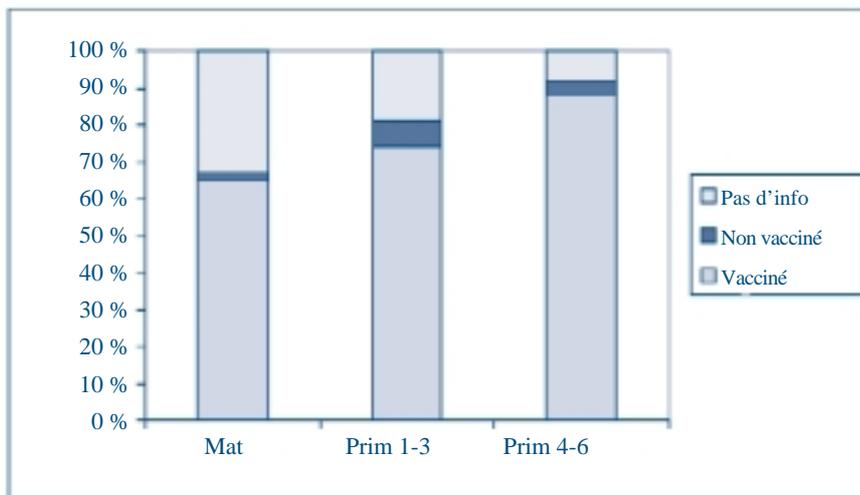
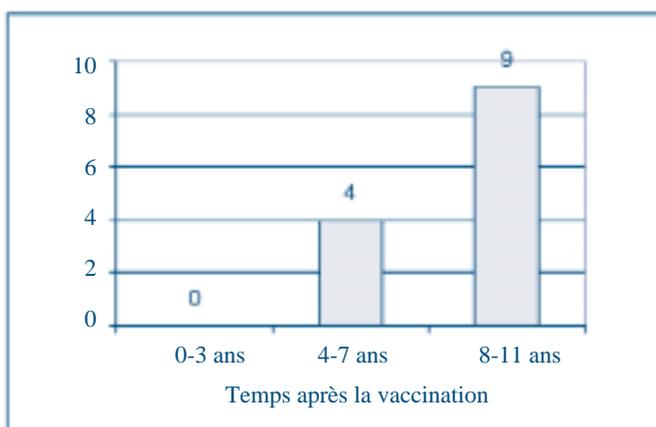


Figure 2 : Nombre de cas d'oreillons en fonction du nombre d'années après la vaccination



Rotavirus

L'Europe étudie l'enregistrement d'un vaccin

La vaccination est considérée comme la mesure optimale pour contrôler la morbidité et réduire globalement la mortalité liées au RV.

Actuellement, deux vaccins font l'objet d'une procédure d'enregistrement en Europe.

Les maladies diarrhéiques sont à l'échelle planétaire une des causes majeures de mortalité pédiatrique, juste après les affections périnatales et les infections des voies respiratoires inférieures.

Les maladies diarrhéiques occasionnent plus de 1,5 millions de décès annuellement, principalement dans les pays en voie de développement. On estime que la moitié approximativement de ces décès sont causés par les infections à Rotavirus (RV). Les diarrhées provoquées par RV entraînent aussi 25 millions de consultations en ambulatoire et 2 millions d'hospitalisations, annuellement, chez les bébés et les jeunes enfants.

Les infections à RV provoquent des diarrhées sévères et de la déshydratation surtout parmi les enfants âgés de moins d'un an.

■ Vaccination

La vaccination est considérée comme la mesure optimale pour contrôler la morbidité et réduire globalement la mortalité liées au RV. La *Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)*, le *Rotavirus Vaccine Program* et l'Organisation Mondiale de la Santé ont défini comme prioritaire le développement d'un vaccin efficace contre le Rotavirus. Cependant, tout vaccin contre le RV devra démontrer sa sécurité et son efficacité :

il devra offrir une protection sans induire de symptômes de gastroentérite ou provoquer d'intussusception (IS). Un vaccin contre le Rotavirus devra plus précisément prouver son efficacité contre les maladies sévères causées par les souches de rotavirus circulant et les sérotypes nouvellement émergents, comme le sérotype G9.

Plusieurs vaccins ont été développés durant la dernière décennie. Le premier vaccin contre le RV enregistré, le RotaShield™ basé sur le Rhésus Rotavirus, a été retiré du marché en 1999 en raison d'une association, rare il est vrai, avec l'intussusception (IS).

Deux nouveaux vaccins, le Rotateq™ (Merck & Co. Inc) et le Rotarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) font actuellement l'objet de procédures d'approbation en Europe. Rotateq™ est un vaccin basé sur un réassortiment de virus bovin et humain, donné en 3 doses. Rotarix™ est un vaccin basé sur une souche humaine, administré en 2 doses. Ce vaccin contient la souche RIX 4414 qui est dérivée, par clonage suivi d'atténuation, de la souche 89-12 du Rotavirus G1P[8] humain.

G1P[8] est la souche de RV circulante la plus présente sur la planète. Le choix de sélectionner une souche humaine unique est justifié par la constatation que l'infection naturelle n'est pas associée à l'intussusception et que cette souche confère une protection de longue durée contre les infections sévères subséquentes aux réinfections, quelles que soient les souches en circulation. Le principe de la protection croisée est étayé par le fait que la première exposition au RV induit à la fois une immunité spécifique à ce type de souches et une immunité hétérotypique contre un pourcentage élevé d'autres types de RV.

■ Etudes

Le vaccin humain Rotarix™ a été développé dans le cadre d'un vaste essai, incluant plus de 100.000

nourrissons, afin de valider le profil de sécurité et d'efficacité du vaccin.

Initialement, le vaccin a été testé sur 9.400 sujets avec un schéma à deux doses inclus dans le programme de vaccination en place localement, au cours d'essai en phase I/II en Europe, en Asie, en Amérique du Nord et du Sud et en Afrique. Dans ces essais, le vaccin a démontré un profil de bonne tolérance et de réactogénicité basse, similaire à celui d'un placebo. Le vaccin était aussi fortement immunogénique (IgA spécifiques anti-RV dans 70 – 100% des cas). Il n'y avait pas d'influence négative sur la protection conférée par tous les vaccins administrés simultanément à l'enfant. Le virus vaccinal était éliminé dans les selles, mais ne causait ni diarrhée ni vomissement. Une efficacité vaccinale similaire était observée dans les différentes régions, atteignant pendant la première année plus de 90% contre les gastroentérites sévères à RV et 73% contre toutes les gastroentérites à RV ; cette efficacité était maintenue pendant la deuxième année et incluait les gastroentérites sévères dues à des souches de RV non G1.

Ensuite, la sécurité et l'efficacité de RIX 4414 ont été évaluées dans des essais de phase III en Amérique latine, en Asie et en Europe. Un essai phase III couvrant plus de 63.000 enfants a été conçu spécifiquement pour détecter l'intussusception (IS) ou d'autres effets indésirables graves. La taille de l'échantillon (environ 60.000 sujets) était nécessaire pour pouvoir démontrer de manière fiable que le vaccin n'augmentait pas le risque de développement d'une IS chez l'enfant. Le taux de randomisation 1/1 (vaccin/placebo) a été utilisé pour pouvoir évaluer la sécurité du vaccin alors que l'incidence de l'IS (*background rate*) n'est pas bien établie. L'évaluation principale de la sécurité était basée sur la différence de survenue, et son intervalle de confiance, de l'IS pendant 31 jours (jour 0 – jour 30) après chaque dose vaccinale, parmi les enfants vaccinés versus les enfants témoins.

Cette période correspond à celle où la réplication du virus vaccinal et la réponse de l'hôte sont maximales. Tous les cas rapportés d'IS ont été revus par des experts externes indépendants suivant la *Brighton Collaboration case definition*.

Les résultats de cette grande phase III accomplie à ce jour avec 63.225 enfants enrôlés en Amérique latine et en Finlande, confirment la sécurité de RIX 4414 vis-à-vis de l'intussusception chez les enfants âgés de moins d'un an. Les résultats actuels montrent qu'il n'y a pas de différences dans la survenue d'IS entre les deux groupes.

En conclusion, les données actuellement disponibles démontrent que la vaccination avec le RIX 4414 n'accroît pas le risque de développement d'une intussusception.

Dans le même essai, une évaluation de l'efficacité vaccinale a été menée sur plus de 20.000 de ces enfants, parmi lesquels on a étudié la protection contre les gastroentérites sévères à RV. Les résultats confirment que RIX 4414 est très efficace et protège, précocement dans leur vie, 85% des enfants contre les gastroentérites sévères et 100% vis-à-vis des plus graves déshydratations. Plus spécifiquement, une protection de 92% est conférée vis-à-vis des maladies sévères liées à la souche G1P[8], qui est similaire à la souche vaccinale. Une protection significative (hétérotypique) était aussi rapportée contre les souches non G1 de type P[8], qui représentent la grande majorité des souches circulantes ; elle atteignait 91% contre le type émergent G9 et 86% contre le type G3. RIX 4414 diminuait aussi significativement les hospitalisations pour gastroentérites virales sévères (85%). Les résultats d'une méta-analyse de 3 études montraient une protection hétérotypique contre G2 de 67%. En outre, une observation intéressante du point de vue de la santé publique a été faite durant ce large essai : une réduction de plus de 40% de toutes les hospitalisations en lien avec une gastroentérite. En parallèle avec ces essais cliniques,

des études prospectives sur la surveillance des souches de RV, sur la charge des maladies nécessitant une hospitalisation et l'impact économique ont été lancées, tout comme une surveillance prospective de l'IS dans les régions où les enfants ont été recrutés et vaccinés.

Jusqu'à présent, le Rotarix™ est enregistré dans 22 pays en Amérique latine, Asie et Afrique. Le dossier d'enregistrement est également introduit auprès de l'EMEA en Europe.

■ Conclusion

Les résultats de ces études démontrent la sécurité et l'efficacité du vaccin humain atténué contre le RV. D'un point de vue économique aussi, la vaccination contre le RV constituera à l'avenir une stratégie pertinente pour protéger, contre les infections à RV, les nourrissons et les jeunes enfants partout dans le monde.

*B De Vos, MD, BCPM
GlaxoSmithKline Biologicals,
Rixensart, Belgium*

References:

1. WHO Discussion Paper No 54: Global Burden of Disease in 2002, http://www3.who.int/whosis/discussion_papers
2. Parashar U et al. Emerging Infectious Diseases 2003, 9(5): 565-572
3. Linhares AC and Bresee JS Pan Am J Public Health, 2000; 8(5): 305-331
4. WHO position paper on rotavirus vaccines, <http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/RotaPP.shtml>
5. Murphy TV et al. New Engl. J Med, 2001; 344(8): 564-572
6. Desselberger U Curr Opin Invest Drugs, 2005; 6(2): 199-208
7. De Vos B et al. Pediatr Infect Dis J, 2004; 23(10): S179-S182
8. Gentsch JR et al. J Infect Dis, 1996; 174: S30-S36
9. Chang EJ et al. Pediatr Infect Dis J, 2002; 21(2): 97-102
10. Velazquez FR et al. N Engl J Med, 1996; 335: 1022-1028
11. Vesikari T et al. Pediatr Infect Dis J, 2004; 23: 937-943
12. Dennehy PH et al. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 481-488
13. Phua KB et al. J Infect Dis; 2005; 192(Suppl1): S6-S16
14. Salinas B et al. Pediatr Infect Dis J, 2005; 24(9): 807-816

15. Vesikari T et al Proc 23rd Annu Meet Eur Soc Paediatr Infect Dis (ESPID) Valencia 2005
16. O'Ryan M Proc 44th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother (ICAAC) Washington 2004: 15
17. De Vos B 9th Cong APPSPGHN Kuala Lumpur 2005
18. Velazquez FR et al Proc 23rd Annu Meet Eur Soc Paediatr Infect Dis (ESPID) Valencia 2005
19. Soriano-Gabarro M et al. Proc 4th World Cong World Soc Paediatr Infect Dis (WSPID) Warsaw 2005

Recommandations de vaccination

A la demande du Ministre flamand compétent pour la politique de santé, la *Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg (VWVJ)* a développé un document de bonnes pratiques vaccinales pour les centres de médecine scolaire. Ces recommandations de bonne pratique ont été communiquées en octobre 2005 à tous les collaborateurs des centres et sont devenues depuis la référence pour leur pratique vaccinale. Ces guidelines contiennent également des informations utiles pour tous les vaccinateurs. On peut en trouver le texte complet sur le site www.vwj.be (téléchargement libre).

*Prof. K. Hoppenbrouwers,
voorzitter VWVJ
Dr. Anouk Vanlander en
Dr. Chris Stuyven,
wetenschappelijk medewerkers VWVJ*

Papillomavirus humain

Vaccination : les perspectives

Le papillomavirus (HPV) est un facteur déterminant dans la genèse du cancer du col utérin. Complémentairement aux programmes existant de dépistage par frottis du

col (prévention secondaire), la vaccination contre l'HPV permettra prochainement une action de prévention primaire vis-à-vis des infections à HPV et du développement des lésions associées.

Sur la planète, le cancer du col utérin est, chez la femme, un des cancers les plus fréquents. Annuellement, un demi-million de nouveaux cas de carcinomes invasifs sont diagnostiqués dans le monde. Environ 4/5 de ces tumeurs apparaissent dans des pays en voie de développement. En Belgique, le cancer du col vient en troisième place chez la femme.

■ Le papillomavirus humain

La connaissance scientifique du papillomavirus et de la prévention du cancer du col utérin a connu au cours des dernières années une forte accélération. L'hypothèse d'un lien existant entre le cancer du col et l'HPV fut évoquée pour la première fois il y a un quart de siècle. Aujourd'hui, nous savons que l'HPV est un facteur déterminant dans le développement de ce cancer. Les infections à HPV sont retrouvées dans quasi toutes les lésions préinvasives (cancer in situ) et dans pratiquement tous les carcinomes invasifs.

Il existe plus de 100 génotypes d'HPV, dont 40 environ peuvent provoquer des infections anogénitales (ou localisées dans la région anogénitale). Au moins 15 d'entre eux appartiennent aux types dits "à haut risque". Les deux types à haut risque les plus fréquents sont l'HPV 16 et 18. Ils sont retrouvés dans plus de 70% des cancers du col utérin. Les autres types à haut risque sont 45, 31 et 33. L'ensemble de ces 5 types est corrélé avec environ 83% de tous les cancers du col.

Ces types d'HPV sont transmis lors des activités sexuelles (même par les jeux

amoureux en l'absence de pénétration). En raison de leur extension, ils sont considérés comme l'infection sexuellement transmissible ayant la prévalence la plus forte sur la planète. Environ 80% des femmes (en Belgique aussi) seront contaminées un jour, le plus souvent en l'ignorant, par l'HPV. La grande majorité des infections à HPV est asymptomatique et disparaît dans les 6 à 18 mois grâce à l'apparition d'une immunité. Moins de 1% des infections conduira à un cancer du col utérin ; celui-ci ne se développe que si il y a persistance de l'infection à HPV. L'intervalle de temps entre l'infection initiale et un cancer invasif consécutif est d'au minimum 10 à 15 ans. Le pic de prévalence de l'infection génitale à HPV se situe peu de temps après le début de l'activité sexuelle.

A côté des types oncogènes d'HPV (dits à haut risque) existent des types (comme les HPV 6 et 11) qui n'ont pas de liens avec le cancer et occasionnent des condylomes acuminés.

■ Le dépistage

La réduction de la mortalité et de la morbidité du cancer du col utérin dans les pays industrialisés est attribuée aux programmes de dépistage par frottis du col. Le frottis permet de détecter des lésions asymptomatiques précancéreuses. Le frottis de col a été introduit dans les années 40. Depuis lors, le dépistage opportuniste et le dépistage organisé ont entraîné une réduction de tous les cancers invasifs du col dans les pays industrialisés. Avec le frottis de col, il y a un risque de passer à côté d'une lésion (5 à 40% selon la technique de prélèvement). L'ajout de tests de dépistage de l'HPV lors du prélèvement fait fortement diminuer ce risque, mais ne le réduit jamais à zéro. En outre, le dépistage cytologique, surtout s'il n'est pas combiné à des tests HPV, est moins performant pour l'adénocarcinome.

■ Le vaccin HPV

La prévention primaire sera prochainement (2006-2007) possible, par la vaccination contre l'HPV qui permettra ainsi de prévenir les infections à HPV et le développement des lésions qui y sont associées.

Au cours des 3 dernières années, plusieurs études prospectives randomisées sur les vaccins prophylactiques ont été publiées. Les vaccins utilisés étaient soit monovalents (HPV 16), soit bivalents (HPV 16 et 18), ou encore tétravalents (HPV 16, 18, 6 et 11). Toutes ces études montrent une baisse substantielle (90%) des infections à HPV et des lésions associées. En utilisant un vaccin combinant les types à haut risque et à bas risque, on veut prévenir tant le cancer et les lésions précancéreuses que les condylomes acuminés.

Il faut encore prendre en considération une série d'éléments avant qu'un programme de vaccination contre l'HPV puisse être implanté avec succès.

La connaissance globale vis-à-vis de l'HPV et de sa transmission semble insuffisante chez les médecins et plus encore dans la population en général. Il faudra modifier cette situation si nous voulons un jour envisager un programme de vaccination universelle contre l'HPV.

Puisqu'il s'agit d'une infection sexuellement transmissible, il sera préférable de proposer un programme de vaccination avant l'âge de l'activité sexuelle. Ceci devra également être couplé aux campagnes d'information nécessaires

L'éventualité de vacciner les adolescents comme les adolescentes devra aussi être étudiée, au regard de l'arrivée d'une part de vaccins contre l'HPV visant la prévention du cancer du col, d'autre part de vaccins visant la prévention tant du cancer du col que des condylomes acuminés.

L'introduction d'une vaccination contre l'HPV ne signifie pas que les programmes de dépistage du cancer du col deviendraient superflus. Au contraire, un impact potentiel de la vaccination en termes de santé publique ne se ferait sentir dans le meilleur des cas qu'après 10 à 15 ans. La durée de protection conférée par les vaccins HPV sera également un élément important de cette évaluation. Tous ces éléments démontrent la nécessité de débats avant de décider une introduction de la vaccination contre l'HPV.

Wiebren Tjalma,
Service gynécologie, Universitair
Ziekenhuis Antwerpen.
Pierre Van Damme
Vakgroep epidemiologie,
Universiteit Antwerpen

Questions/réponses

Grippe saisonnière et grippe aviaire

Nous avons été confrontés à des informations contradictoires et imprécises durant les mois de septembre et octobre. Comment ne pas appréhender la survenue d'une pandémie dans ce contexte ? Et in fine, quelles sont les personnes qui doivent être vaccinées contre la grippe ?

A la fin du mois d'octobre, le Gouvernement fédéral a nommé un Commissaire interministériel pour la prévention et la lutte contre l'Influenza. Celui-ci a pour fonction de gérer la situation particulière posée par la grippe aviaire et d'anticiper l'apparition hypothétique d'une pandémie. Le Commissaire sera assisté d'un Comité scientifique, d'un Comité de pilotage comportant des représentants des divers ministères fédéraux concernés, ainsi que des Communautés française et flamande.

Un plan de préparation à une éven-

tuelle pandémie existe en Belgique depuis 2004 et est actuellement en cours de révision. Des groupes de travail ont défini les modalités de surveillance à mettre en place, des recommandations pour la prise en charge et le traitement des patients qui seraient atteints par le virus de la grippe aviaire ou un virus nouvellement apparu.

L'ensemble des informations sera en principe centralisée au niveau du , qui émettra les messages destinés tant aux professionnels de la santé qu'à la population en général. Un site portail www.influenza.be a été créé. Un *call center* (0800 99 777). est accessible au grand public.

En conclusion, on peut penser que la gestion de l'information par les autorités de santé va s'améliorer.

Par ailleurs, et bien que la période conseillée de vaccination sera dépassée lorsque ce numéro de Vax Info vous parviendra, nous rappelons les recommandations émises cet automne par le Conseil Supérieur d'Hygiène.

Celui-ci estimait, pour cette saison hivernale de 2005, qu'il fallait respecter impérativement la chronologie suivante pour la vaccination antigrippale :

- Jusque mi-novembre, la priorité, par ordre d'importance, doit être donnée à la vaccination :
 - des groupes cibles de personnes à risque de complications à savoir :
 - toute personne au-delà de 65 ans ;
 - les personnes institutionnalisées ;
 - tout patient à partir de l'âge de 6 mois avec une affection chronique sous-jacente, même stabilisée, d'origine pulmonaire, cardiaque, hépatique, rénale, métabolique ou des troubles immunitaires (naturels ou induits) ;
 - les enfants de 6 mois à 18 ans sous thérapie à l'aspirine au long cours.
 - du personnel soignant en contact direct avec les personnes à risques
 - exceptionnellement cette année :
 - des éleveurs professionnels de volailles et de porcs ainsi que les membres de leurs familles vivant sous le même toit

LES OBJECTIFS DE VAX INFO

Transmettre aux médecins intéressés des informations concrètes et pratiques en matière de vaccination.

Faire part des réflexions d'experts quant aux perspectives d'avenir d'une politique vaccinale en Belgique et dans le monde.

Tous les articles publiés sont discutés au sein du Groupe de réflexion scientifique «Vaccinations», composé d'experts issus de toutes les universités belges et d'organismes ou instances, belges ou luxembourgeois, actifs en matière de vaccination.

Ni les auteurs, ni les experts ne sont rétribués pour leur collaboration.

Le choix rédactionnel et le contenu des articles dépendent exclusivement des auteurs, et n'engagent que ceux-ci.

Secrétariat de rédaction
Dr. Patrick Trefois

Editeur responsable: Dr. Patrick Trefois
65, rue Sans Souci - 1050 Bruxelles

Si vous vous posez des questions concernant les vaccinations, vous pouvez les adresser au secrétariat de rédaction, 65, rue Sans Souci - 1050 Bruxelles ou par fax : 02/512 54 36.

Un membre du Groupe de Réflexion Scientifique "Vaccinations" y répondra dans un prochain numéro.

Possible grâce à un «unrestricted educational grant» de GlaxoSmithKline.

- des personnes qui, du fait de leur profession, sont au contact de volailles ou de porcs vivants
- des personnes de 50 à 64 ans, même si elles ne présentent pas d'affection à risque car il y a une chance sur trois qu'elles présentent au moins un risque de complications, tout particulièrement les fumeurs, les buveurs excessifs et les obèses
- des femmes enceintes qui seront au-delà du premier trimestre durant la saison hivernale
- A partir de mi-novembre seulement l'extension de la vaccination se fera à toutes les personnes qui n'appartiennent pas aux catégories précitées, et qui désirent éviter la maladie.

La Rédaction