



Grippe

Vaccin 2014 - 2015

Les vaccins pour la saison à venir ont une composition qui diffère de celle de la saison écoulée.

Les vaccins comportent toujours la souche influenza A/H1N1 de la grippe pandémique de 2009. La souche A/H3N2 est différente de celle utilisée pour le vaccin 2013-2014.

La composition du vaccin 2014-2015 est la suivante :

- A/California/7/2009 (H1N1) (ou souche apparentée)
- A/Texas/50/2012 (H3N2) (ou souche apparentée)
- B/Massachusetts/2/2012 (ou souche apparentée).

Pour les vaccins tétravalents, comportant deux souches B, la 4^{ème} souche reste le B/Brisbane/60/2008 (ou souche apparentée).

Les seuls vaccins commercialisés en Belgique sont trivalents :

- α -Rix® (intramusculaire),
- Influvac S® (intramusculaire),
- Intanza® (intradermique),
- Vaxigrip® (intramusculaire).

La voie sous-cutanée est utilisable en cas de contre-indication à l'intramusculaire, en raison par exemple d'un traitement anticoagulant.

Sommaire

- Grippe p. 1 - 2 ►
- Vaccin contre la grippe saisonnière p. 2-3 ►
- Conseil Supérieur de la Santé p. 3 - 4 ►
- Conseil Supérieur de la Santé p. 4 - 5 ►
- Vaccination HPV p. 6 - 7 ►
- Sécurité p. 7 - 10 ►
- Sécurité p. 10 - 12 ►
- Question/Réponse p. 12 ►

Sommaire

- Vaccin 2014 - 2015
- Le point sur les effets indésirables
- Vaccinations de rattrapage
- Hépatite A
- Un schéma à deux doses
- Les vaccins : contrôle approfondi
- Vaccin contre la grippe pandémique et narcolepsie
- Hépatite B

Pour la pratique

Les recommandations appliquées en Belgique ciblent les groupes présentant un risque de complications accru en cas d'infection par le virus influenza. Elles sont identiques à celles prévalant pour la saison écoulée. Selon le Conseil Supérieur de la Santé, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée, par ordre de priorité décroissant, aux groupes de sujets suivants :

- Groupe 1 : les personnes à risque de complications à savoir :
 - les femmes enceintes qui seront au deuxième ou troisième trimestre de grossesse au moment de la saison de la grippe. Elles seront vaccinées dès le deuxième trimestre de leur grossesse ;
 - tout patient à partir de l'âge de 6 mois présentant une affection chronique sous-jacente, même stabilisée, d'origine pulmonaire (incluant l'asthme sévère), cardiaque (excepté l'hypertension), hépatique, rénale, métabolique (incluant le diabète), neuromusculaire ou des troubles immunitaires (naturels ou induits) ;
 - toute personne de 65 ans et plus;

- les personnes séjournant en institution ;
- les enfants de 6 mois à 18 ans compris sous thérapie à l'aspirine au long cours.
- Groupe 2 : le personnel du secteur de la santé.
- Groupe 3 : les personnes vivant sous le même toit que
 - des personnes à risque du groupe 1;
 - des enfants de moins de 6 mois.

De plus, il est également conseillé de vacciner toutes les personnes de 50 à 64 ans compris, même si elles ne souffrent pas d'une pathologie à risque telle que reprise plus haut. Outre le risque accru de les voir développer des complications en cas de grippe en raison de leur âge, il existe en effet une chance sur trois qu'elles présentent au moins un facteur augmentant le risque de complications. Ce risque est d'autant plus présent chez des fumeurs, des buveurs excessifs et des personnes obèses (BMI>30). Enfin, étant donné le risque de co-circulation en Belgique de souches animales et humaines, la vaccination saisonnière sera proposée à certains groupes professionnels pour éviter le risque de réassortiment viral (échange de

matériel génétique entre les virus de la grippe d'origine animale et ceux de l'influenza humaine). Ces groupes sont les éleveurs professionnels de volailles et de porcs ainsi que les membres de leurs familles vivant sous le même toit, et les personnes qui, du fait de leur profession, sont au contact de volailles ou de porcs vivants.

Références :

- http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_15_north/en/
- Influenza 2014-2015 : les vaccins contre la grippe. Folia Pharmacotheapeutica juillet 2014. <http://www.cbip.be/Folia/Index.cfm?FoliaWelk=F41F07D>
- Vaccination contre la grippe saisonnière. Saison hivernale 2013-2014. Publication du CSS n° 9124. http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19088802_fr.pdf

Vaccin contre la grippe saisonnière

Le point sur les effets indésirables

Le vaccin inactivé contre la grippe présente un très bon profil de sécurité.

Nous reprenons dans cet article les données actuelles disponibles sur les effets indésirables recensés du vaccin inactivé contre la grippe saisonnière. Rappelons que les vaccins commercialisés en Belgique ne comportent pas d'adjuvants et sont tous des vaccins trivalents. Un vaccin inactivé tétravalent est commercialisé dans certains pays. Le vaccin atténué contre la grippe saisonnière n'est pas encore disponible dans notre pays.

■ Comparaison des effets de l'infection et du vaccin

Le site de l'European Center for Disease prevention and control (ECDC) propose un tableau comparatif des risques liés à l'infection et à la vaccination

Risques associés à la grippe saisonnière	Risques associés à la vaccination contre la grippe saisonnière
<p>Symptômes communs Fièvre, maux de gorge, écoulement nasal, toux sèche, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires.</p> <p>Bronchiolite chez l'enfant.</p>	<p>Effets indésirables communs (<1/100) Gêne/douleur, rougeur et ou gonflement autour du site d'injection. Fièvre de courte durée (1-2 jours), peut être élevée (> 39,0 ° C) chez les enfants. Fatigue à court terme (1-2 jours). Douleurs musculaires (1-2 jours). Les effets indésirables sont plus fréquents chez les enfants non préalablement exposés au vaccin ou au virus.</p>
<p>Les complications possibles Pneumonie bactérienne Infection de l'oreille Infection des sinus Myocardite Péricardite Aggravation d'une maladie chronique préexistante à la grippe (par exemple insuffisance cardiaque congestive) Événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire</p>	<p>Effets indésirables rares (<1/1000) Urticaire Convulsions fébriles</p>
<p>Complications rares Septicémie Encéphalopathie Mort</p>	<p>Effets indésirables très rares (<1/10.000) Anaphylaxie Paresthésies Syndrome de Guillain-Barré : ± 1 cas additionnel pour un million de doses</p>

par un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière (1).

Nous en reprenons l'essentiel.

■ Les effets indésirables (2)

Effets indésirables couramment rencontrés

- Réactions locales au site d'injection : douleur, oedème, rougeur, induration. Généralement de faible intensité, n'interférant pas avec les activités quotidiennes, d'une durée inférieure à 48 heures.

- Jusqu'à 65% (plus fréquentes avec les vaccins adjuvants qu'avec les vaccins non adjuvants).

- Réactions systémiques : fièvre de courte durée (1-2 jour), myalgie, arthralgie, maux de tête. Moins de 15% ; plus fréquent chez les

enfants et lors d'une première exposition aux antigènes du vaccin. Chez les jeunes enfants, les vaccins composés de subvirus donnent moins souvent des réactions systémiques.

- Ces effets systémiques n'ont plus été observé dans les essais récents des vaccins inactivés, la seule différence entre les groupes placebo et vaccinés étant une douleur au bras et une rougeur au site d'injection.

Effets indésirables rares (<1/10.000)

- Anaphylaxie
- Convulsions fébriles

Les études sur base des données disponibles ne confirment pas l'association entre l'administration du vaccin inactivé contre la grippe et les convulsions fébriles. Une association a été relevée en 2010 en Australie, mais elle était limitée

aux enfants recevant le vaccin d'un producteur spécifique et n'a plus été retrouvée lors des saisons suivantes. Les enfants âgés de 12 à 23 mois qui reçoivent simultanément le vaccin conjugué 13 valent contre le pneumocoque et un vaccin inactivé contre la grippe ont un risque accru de convulsions fébriles (estimé à 1 pour 2.000 à 3.000 enfants vaccinés).

- Le syndrome de Guillain-Barré survient avec une incidence annuelle de 10 à 20 cas par million d'adultes et est associé avec certaines infections respiratoires et gastro-intestinales (en particulier les infections à *Campylobacter*). Le vaccin contre la grippe de 1976 a été associé à un risque accru de syndrome de Guillain-Barré (un peu moins de 10 cas pour 1 million de personnes vaccinées). Les études ultérieures n'ont montré aucun accroissement significatif du risque, ou une augmentation d'un cas additionnel pour 1 million de personnes vaccinées. Ce risque est significativement inférieur à celui d'une grippe sévère et à ses complications (3, 4).
- L'administration des vaccins contre la grippe saisonnière n'a jamais été associée à la narcolepsie.

■ Sécurité

Dans une étude incluant 250.000 enfants aux EU (5), aucune augmentation d'évènements médicaux n'a été relevée dans les 2 semaines suivant la vaccination. Une étude incluant environ 45.000 enfants âgés de 6 à 23 mois (6) n'a pas montré d'association statistiquement significative avec des évènements médicaux, sauf une augmentation légère de gastrite et duodénite (se traduisant par des nausées et vomissements se résolvant spontanément) ; par ailleurs, une diminution des affections respiratoires supérieures, de l'asthme et de l'otite moyenne a été observée.

Les études sur base des données disponibles confirment un haut niveau de sécurité des vaccins inactivés chez la femme enceinte (7, 8).

■ Contre-indications et précautions

La vaccination contre la grippe à l'aide d'un vaccin inactivé est contre-indiquée chez les personnes présentant

- une réaction anaphylactique confirmée à une dose antérieure d'un vaccin contre la grippe
- une réaction anaphylactique confirmée à un composant du vaccin.

Références :

- 1 Influenza vaccination. European Center for disease prevention and control. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza_vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx
- 2 Plotkin, Orenstein, Offit. Vaccines. 6th edition. Chapter 17.
- 3 Schessl J, Luther B, Kirschner J, Mauff G, Korinthenberg R. Infections and vaccinations preceding childhood Guillain-Barré syndrome : a prospective study. Eur J Pediatr 2006 ;165:605-612. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16691408>
- 4 R Baxter, N Bakshi, B Fireman et al. Lack of Association of Guillain-Barré Syndrome with Vaccinations. Clin Infect Dis. (2013) doi : 10.1093/cid/cit222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580737>
- 5 France E.K., Glanz J.M., Xu S., et al. Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:1031-1036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520339>
- 6 Hambidge S.J., Glanz J.M., France E.K., et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. JAMA. 2006; 296 (16):1990-1997. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062862>
- 7 Mak T.K., Mangtani P., Leese J., et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. Lancet Infect Dis. 2008; 8:44-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156088>
- 8 Moro P.L., Broder K., Zheteyeva Y., et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205:473.e1-473.e9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965490>

Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Vaccinations de rattrapage

Durant l'année 2013, le Conseil supérieur de la santé (CSS) a actualisé de nombreuses fiches de vaccination.

Vous pouvez télécharger ces fiches sur le site du CSS (<http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/publications/factsheetsvaccination/index.htm#.U5bITBbV5Zo>).

Le médecin est régulièrement confronté à des patients non ou incomplètement vaccinés, alors qu'une vaccination est recommandée.

Très souvent aussi, un doute subsiste quant aux antécédents vaccinaux du patient, ce dernier n'ayant pas de document vaccinal probant en sa possession. Le retard de vaccination, quelles qu'en soient les raisons, complique la gestion vaccinale et peut induire une fausse sécurité chez le patient, qui croit être protégé par les premières doses vaccinales reçues.

Pour le médecin, l'objectif est d'administrer les vaccins nécessaires sans retard, sans hésiter à administrer plusieurs vaccins en des sites différents lors d'une même consultation. Le schéma vaccinal de rattrapage doit toujours être le plus court possible afin de garantir la protection désirée dans les plus brefs délais.

■ Les règles de base

Dans sa fiche consacrée aux vaccinations de rattrapage, le CSS rappelle d'abord quatre règles de base face à un patient.

■ Extrait de l'avis du CSS

Règle 1: Il est préférable de considérer qu'une personne n'est pas vaccinée plutôt que de la croire erronément protégée.

En l'absence de document vaccinal, la revaccination est l'option à privilégier. Le document offre la certitude que la vaccination a été administrée et évite le recours à des tests sérologiques inutiles et difficiles à interpréter.

Règle 2: Une interruption du schéma de vaccination ne nécessite ni de recommencer toute la série de vaccins ni d'y ajouter des doses supplémentaires. En principe, en cas d'interruption d'un schéma vaccinal de base, on poursuivra la vaccination là où elle a été interrompue, indépendamment du temps écoulé depuis la dernière dose reçue.

Règle 3: La qualité de la réponse immunitaire obtenue dépend du respect de l'âge minimum lors de l'administration de la première dose de vaccin, de l'intervalle minimal entre deux doses et du nombre de doses reçues y compris le ou les rappels pour certains vaccins.

Les doses administrées trop tôt doivent être répétées.

Le nombre de doses recommandées dépend de l'âge de la personne.

Règle 4: L'utilisation de vaccins combinés favorise généralement une meilleure compliance en réduisant le nombre total d'injections nécessaires. L'utilisation de vaccins combinés conduit parfois à l'administration d'une dose supplémentaire pour un ou plusieurs composants du vaccin combiné. Cela n'est pas préjudiciable à l'intéressé.

L'avis comporte plusieurs chapitres (enfants et adolescents, adultes) (Voir : http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/rattrapage2013_fr.pdf). Les nombreux tableaux permettent de vérifier la qualité des vaccinations antérieures (respect de l'âge minimum pour la vaccination et de l'intervalle minimum entre doses) et proposent des schémas détaillés de rattrapage.

Le cas particulier des personnes qui entreprennent (régulièrement) un voyage lointain dont l'objectif premier est de rendre visite à leur famille et/ou à des amis (p. ex. voyages vers le pays d'origine) est abordé.

Extrait de l'avis

La littérature internationale les appelle les "Travelers Visiting Friends and Relatives". S'il existe un gradient de risque pour des maladies infectieuses (hygiène, endémicité élevée, surpopulation, etc.) entre la «maison» et le pays de destination, ces personnes présentent (indépendamment de leur ethnie ou statut économique) un risque accru d'infection par rapport au voyageur moyen. Les personnes qui voyagent vers leur pays d'origine demandent moins souvent un avis médical avant le voyage (< 30 %) et réservent plus fréquemment en dernière minute. En outre, les schémas vaccinaux de base n'ont généralement pas été complètement terminés. A moins de disposer d'une preuve écrite des vaccinations antérieures, il est préférable de considérer que l'état vaccinal est incomplet. La vaccination de rattrapage doit être réalisée comme décrit ci-après, en portant attention aux points complémentaires suivants:

1. Vérifier s'il existe un gradient de risque pour l'hépatite A/B ou la polio.
2. Si oui:

- Envisager la vaccination contre l'hépatite B. Vérifier, avant de vacciner contre l'hépatite B, le portage ou une immunité acquise précédemment.
- La vaccination contre l'hépatite A est recommandée sauf en cas d'immunité acquise. Un titrage est conseillé chez les personnes ayant résidé durant plus d'un an dans des régions (sub) tropicales ou résidant en Belgique et nées avant 1960.
- L'avis rappelle aussi qu'il faut envisager la vaccination IPV (schéma de base + une dose de rappel) dans le cadre de la médecine du voyage, de l'adoption, de la demande d'asile, du regroupement familial, etc.

Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Hépatite A

Durant l'année 2013, le Conseil supérieur de la santé (CSS) a actualisé de nombreuses fiches de vaccination, dont celle consacrée à l'hépatite A. C'est l'occasion pour Vax Info de revenir sur cette maladie et sa prévention par vaccination.

Vous pouvez télécharger la fiche consacrée à l'hépatite A sur le site de Vax Info (http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/csshepatitea_adulte2013.pdf).

L'hépatite A est une infection du foie très contagieuse causée par un picornavirus qui, naturellement, se multiplie uniquement dans les hépatocytes humains. Il est excrété via les voies biliaires dans les selles, qui constituent le seul réservoir significatif sur le plan épidémiologique.

L'infection par le virus de l'hépatite A survient lorsqu'un individu non immunisé ingère de la nourriture ou de l'eau contaminées ou est en contact avec les selles d'une personne malade. Rarement, la maladie est transmise par voie iatrogène. La transmission du virus est facilitée en présence de mauvaises conditions sanitaires et d'hygiène (absence de systèmes d'évacuation des eaux usées, d'accès à l'eau potable, etc).

Dans des environnements à haute endémie, l'exposition au virus est inévitable et se produit dans la plupart des cas avant que les enfants atteignent l'âge de 5 ans ; l'infection est alors généralement asymptomatique et une immunité à vie est acquise vis-à-vis de la maladie et des réinfections.

Dans les pays, comme la Belgique, bénéficiant de très bonnes infrastructures sanitaires et conditions d'hygiène, l'endémicité est basse à très basse. Elle a été estimée entre 1982 et 1984

à 72/100.000 habitants par an et entre 1991 et 1992 à 23/100.000 (estimation par le réseau de médecins vigies). La prévalence des anticorps anti-hépatite A dans la population adulte de plus de 50 ans (naissance avant 1959) a été estimée en 2002 à plus de 50 % (données de séroprévalence).

Actuellement, la transmission au sein de la population belge est liée principalement au contact direct ou indirect avec une personne infectée, plutôt qu'à une consommation d'eau ou d'aliments contaminés. Un voyage professionnel ou de loisirs vers une zone à haute endémie constitue une autre voie possible de contamination.

L'exposition éventuelle au virus est dès lors souvent reportée à un âge plus avancé.

L'incubation a une durée comprise entre 15 et 50 jours (en moyenne \pm 30 jours). Une personne infectée est déjà contagieuse avant l'apparition de l'ictère (15 à 30 jours avant) et le reste jusqu'à la disparition des symptômes.

■ Les symptômes

Chez les bébés et les jeunes enfants, l'infection est généralement asymptomatique. Au-delà de l'âge de 5 ans, plus de la moitié des sujets infectés développent une maladie symptomatique. Cette proportion augmente jusqu'à 80-90 % pour les adolescents et les adultes infectés. Les symptômes les plus importants sont la fièvre, les nausées, la fatigue et la perte d'appétit. Ensuite, après quelques jours, apparaissent les signes cliniques classiques que sont la jaunisse, les urines sombres et, parfois, les selles décolorées.

La phase aiguë de la maladie dure environ 2 à 3 semaines, mais la convalescence peut prendre plusieurs mois. L'évolution de l'infection peut être plus longue, avec une possibilité de rechute après quelques semaines ou quelques mois (10 % des cas). Dans 1 % des cas -ce risque s'élève à environ 2 % au-delà de l'âge de 40 ans-, l'hépatite A peut prendre une forme fulminante accom-

pagnée de décompensation hépatique aiguë et d'un taux de létalité important. L'infection à hépatite A ne passe jamais à chronicité.

■ La vaccination

La protection conférée par les vaccins inactivés contre l'hépatite A repose sur la production d'anticorps neutralisants. L'efficacité protectrice du vaccin inactivé contre l'hépatite A a été démontrée dans deux études randomisées en double aveugle.

Le vaccin monovalent contre l'hépatite A doit être administré en intramusculaire dans le muscle deltoïde. Le schéma classique comporte deux injections, avec un intervalle de 6 à 12 mois. La notice précise qu'après deux doses, la durée de la protection est estimée à 10 ans au minimum mais des études scientifiques démontrent que celle-ci dure au moins 25 ans, voire à vie. La première dose confère une protection de pratique 100 % pendant un an. Mais deux doses sont indispensables pour assurer une protection de longue durée.

Le CSS recommande la vaccination aux personnes suivantes :

- Les voyageurs vers les zones endémiques.
- Les hommes homosexuels et bisexuels.
- Les candidats à une transplantation hépatique.
- Les patients atteints de pathologies chroniques du foie (dont les patients atteints d'hépatite B & 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 enfants et les adolescents d'émigrants qui retournent dans leur pays d'origine.
- Les personnes qui sont actives dans la chaîne alimentaire.
- Les personnes en contact étroit avec un enfant récemment adopté qui provient d'un pays à haute prévalence

d'hépatite A. La première dose doit être administrée de préférence deux semaines avant l'arrivée de l'enfant adopté.

La réalisation d'une sérologie VHA avant la vaccination est une pratique raisonnable

- pour les personnes âgées de plus de 60 ans;
- pour les personnes qui ont passé plus d'un an sous les tropiques ou dans les régions subtropicales;
- pour les personnes qui ont des antécédents de jaunisse.

La présence d'anticorps VHA après une infection signale une immunité à vie et rend la vaccination superflue.

Une réglementation spécifique existe dans le cadre du Fonds des maladies professionnelles, pour le remboursement du vaccin contre l'hépatite A (parfois sous la forme d'un vaccin combiné hépatite A et hépatite B) pour certaines catégories de travailleurs. <http://www.fmp-fbz.fgov.be/web/content.php?lang=fr&target=citizen#/prevention-vaccines>.

■ La prophylaxie post-exposition

Les immunoglobulines contre l'hépatite A n'étant plus disponibles en Belgique, la prophylaxie recommandée en post-exposition repose sur l'administration du vaccin contre l'hépatite A. Celui-ci protège encore s'il est administré dans la semaine qui suit l'exposition.

En présence d'une personne infectée, les mesures classiques d'hygiène restent recommandées, mais sont insuffisantes. En effet, le virus est très résistant à l'inactivation physico-chimique. Pour être détruit, il doit être soumis à une température de 85°C pendant au moins une minute. Il peut survivre plusieurs semaines dans l'environnement, même dans de mauvaises conditions : selles desséchées, eau de mer (où il est concentré dans les coquillages), etc.

Vaccination HPV

Un schéma à deux doses

Des études récentes ont montré que la vaccination des jeunes filles selon un schéma en deux doses offre une protection suffisante. Dès lors, la Communauté flamande et la Fédération Wallonie-Bruxelles ont décidé, à partir de cette année scolaire 2014-2015, de passer de 3 à 2 doses dans le cadre de leurs programmes de vaccination.

Pour les jeunes filles qui commencent la vaccination à un âge plus tardif, une vaccination selon un schéma à 3 doses reste nécessaire pour une bonne protection.

Le cancer du col de l'utérus est lié à certaines infections à papillomavirus humain (HPV).

En Belgique, deux vaccins sont disponibles sur le marché :

- un vaccin quadrivalent (Gardasil™),
- un vaccin bivalent (Cervarix™).

Les deux vaccins protègent contre les HPV type 16 et 18, qui représentent les types le plus souvent impliqués dans les lésions précancéreuses qui peuvent conduire au cancer *in situ*. Le Gardasil™ offre aussi une protection contre les types 6 et 11 qui peuvent occasionner des condylomes acuminés.

Jusqu'à présent, les deux vaccins étaient administrés selon un schéma à 3 doses 0-1-6 mois. Des études récentes ont montré que la vaccination, selon un schéma en deux doses, offre une protection suffisante aux filles les plus jeunes (1, 2, 3, 4). La durée précise de la protection doit cependant encore être déterminée.

Les deux vaccins contre l'HPV ont donc reçu de l'Agence européenne du Médicament (EMA) un enregistrement européen officiel pour deux doses chez les jeunes filles de moins de 15 ans

pour le Cervarix™ et de 14 ans pour le Gardasil™ (2). Un délai minimum de 6 mois doit être respecté entre l'administration de la première et de la seconde dose.

Pour les jeunes filles vaccinées après leur 14^{ème} anniversaire pour le Gardasil™ ou leur 15^{ème} anniversaire pour le Cervarix™, la vaccination doit suivre un schéma à 3 doses pour assurer une bonne protection, car les adolescentes plus âgées développent moins rapidement une immunité. Lorsque la 2^{ème} dose est administrée dans les 5 mois suivant la première dose, une 3^{ème} dose doit toujours être donnée, ceci étant valable à tout âge.

Pour la pratique

• Schémas de vaccination

Le nombre total de doses dépend de l'âge au moment de la première injection.

Cervarix™

Age lors de la première injection	Immuni-sation et schéma	Flexibilité pour la vaccination, si nécessaire
9 à 14 ans	Deux doses à 0 et 6 mois	Seconde dose entre 5 et 7 mois après la première
À partir de 15 ans et plus	Trois doses à 0, 1 et 6 mois	2 ^{ème} dose entre 1 et 2,5 mois après la 1 ^{ère} dose 3 ^{ème} dose entre 5 et 12 mois après la 1 ^{ère} dose

Lorsque la 2^{ème} dose est administrée dans les 5 mois suivant la première dose, une 3^{ème} dose doit toujours être donnée, ceci étant valable à tout âge. Les données actuelles ne permettent pas de dire si un rappel sera nécessaire ou non. Lorsqu'une vaccination est commencée avec le Cervarix™, elle doit être poursuivie avec le même vaccin. Le Cervarix™ ne peut être administré

à des jeunes filles âgées de moins de 9 ans.

La vaccination est administrée dans le muscle deltoïde.

Gardasil™

Age lors de la première injection	Immuni-sation et schéma	Flexibilité pour la vaccination, si nécessaire
9 à 13 ans	Deux doses à 0 et 6 mois	Seconde dose entre 5 et 7 mois après la première
À partir de 14 ans et plus	Trois doses à 0, 1 et 6 mois	2 ^{ème} dose entre 1 et 2,5 mois après la 1 ^{ère} dose 3 ^{ème} dose au moins 4 mois après la 2 ^{ème} dose et 12 mois après la 1 ^{ère} dose

Lorsque la 2^{ème} dose est administrée dans les 5 mois suivant la première dose, une 3^{ème} dose doit toujours être donnée, ceci étant valable à tout âge. Les données actuelles ne permettent pas de dire si un rappel sera nécessaire ou non. Lorsqu'une vaccination est commencée avec le Gardasil™, elle doit être poursuivie avec le même vaccin.

Le Gardasil™ ne peut être administré à des jeunes filles âgées de moins de 9 ans.

La vaccination est administré en intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou la cuisse.

• Vaccin gratuit

Le vaccin contre l'HPV est mis gratuitement à disposition des médecins vaccinateurs par le programme de vaccination

- en Flandre, pour toutes les filles fréquentant la première année de l'enseignement secondaire (ou nées en 2002 pour l'enseignement spécialisé). C'est vrai aussi pour Bruxelles, via les médecins qui commandent leurs vaccins sur Vaccinnet.

- en Fédération Wallonie-Bruxelles pour les jeunes filles qui fréquentent la 2^{ème} année de l'enseignement secondaire, la 1^{ère} S (supplémentaire) et la 1^{ère} D (différenciée) ou qui sont âgées de 13-14 ans en enseignement spécialisé.

Tous les vaccinateurs peuvent commander pour ces jeunes filles le vaccin gratuit auprès des Communautés. La vaccination peut être administrée par le centre de médecine scolaire (CLB ou PSE) ou par un médecin choisi par la patiente. Dans ce cas, le ticket modérateur de la consultation est à sa charge.

Pour l'année scolaire 2014-2015, le vaccin GardasilTM est remplacé en Flandre par CervarixTM ; ce même vaccin est distribué par la Fédération Wallonie-Bruxelles.

Les jeunes filles concernées recevront jusqu'à 15 ans deux doses, avec un intervalle de 6 mois au cours de la même année scolaire, au lieu de trois. Les deux doses doivent être données avec le même vaccin (CervarixTM ou GardasilTM). Si le schéma est initié avant l'âge de 15 ans, il sera aussi complété six mois après par une seconde dose.

Pour les filles qui ont reçu après leur 14^{ème} anniversaire une première dose de GardasilTM ou après leur 15^{ème} anniversaire une première dose de CervarixTM, la vaccination avec trois injections du même vaccin reste nécessaire pour une bonne protection.

Pour les jeunes filles plus âgées, jusqu'à 18 ans révolus, qui n'ont pas accès au vaccin gratuit, les vaccins doivent être achetés en pharmacie, sur prescription du médecin. Le remboursement par l'INAMI est prévu si la première dose est administrée avant l'âge de 19 ans. Le ticket modérateur est alors de ± 11 euros pour un assuré ordinaire. Pour obtenir le remboursement des 2^{ème} et 3^{ème} doses, le médecin prescripteur doit mentionner les dates de vaccination précédentes.

Références :

- (1) B. Romanowski, T.F. Schwarz, L.M. Ferguson, K. Peters, M. Dionne, K. Schulze et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011; 7: 1374-1386 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048171>
- (2) Boxus M., Lockman L., Fochesato M., Lorin C., Thomas F. Giannini S.L. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix[®] vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine.* 2014; 32 (26): 3232-3236. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14005076>
- (3) A.R. Kreimer, A.C. Rodriguez, A. Hildesheim, R. Herrero, C. Porras, M. Schiffman et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1444-1451. <http://dceg.cancer.gov/news-events/linkage-newsletter/2011-11/research-publications/hpv>
- (4) Jit, M., Choi, Y.H., Laprise, J.-F., Boily, M.-C., Drolet, M., Brisson, M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: How well do they need to protect? *Vaccine.* 2014 ; 32 (26): 3237-3242 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726246>
- (5) GardasilTM : www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp
CervarixTM : www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Sécurité

Les vaccins : contrôles approfondis

Contrairement aux autres médicaments, les vaccins sont contrôlés lot par lot indépendamment des producteurs. Ces contrôles sont obligatoires avant la libération de ces types de produits. Un fabricant doit avoir démontré l'efficacité, la sécurité et la qualité de la substance. Ensuite, il soumet chaque lot produit à l'autorité compétente pour contrôle. En Belgique, ces tâches sont effectuées par le service de Standardisation Biologique de l'Institut Scientifique de Santé Publique (WIV-ISP).

Les vaccins constituent un outil précieux pour la santé publique. Ils ont par exemple permis l'éradication de la variole et continuent à sauver d'innombrables vies. Ils provoquent toutefois une certaine appréhension chez une partie du public. Certains patients doutent en effet que les vaccins soient nécessaires, sûrs et efficaces.

■ Sentiment de méfiance

Ces sentiments proviennent d'un manque d'informations ou d'informations erronées. Cet article détaille la façon dont les vaccins sont contrôlés en Europe. Le processus reste peu connu malgré son haut niveau d'exigence. Il est toutefois essentiel que les patients puissent recevoir le meilleur éclairage possible à ce propos.

En effet, face à une hésitation à se faire vacciner, l'avis du corps médical a une influence positive sur la prise de vaccins à la fois chez l'enfant et chez l'adulte. Cet avis ne doit cependant pas nier ou minimiser les inconvénients mais doit les comparer aux avantages, bien supérieurs. Ces avantages sont individuels mais aussi sociétaux (épidémiologiques,

économiques...) à condition que la couverture vaccinale reste suffisante. Les inconvénients, quant à eux, restent limités dans la plupart des cas (rougeur locale, légère fièvre...).

Il faut savoir qu'aucune étude scientifique ne lie les vaccins à l'apparition d'une maladie malgré ce que certains opposants prétendent (par ex. pour l'autisme). Le seul lien qui a été établi concerne le vaccin Pandemrix™ contre la grippe H1N1 qui semble lié à une légère augmentation des risques de développer une narcolepsie (+3 à 7 cas sur 100.000 sujets vaccinés). La notice et les recommandations ont été adaptées en conséquence.

De même, les adjuvants, utilisés depuis longtemps, ne représentent pas de danger particulier. Il reste toutefois important de mentionner que les vaccins provoquent une réaction locale et qu'ils n'assurent pas une protection à 100%.

■ Principe des évaluations et des contrôles

En Europe, avant de pouvoir vendre un nouveau vaccin, le producteur doit d'abord l'enregistrer, c'est à dire obtenir une autorisation de mise sur le marché des autorités compétentes, à savoir la Commission Européenne, après avis positif de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), basée à Londres, ou, s'il s'agit d'un médicament destiné à la Belgique, du Ministre de la Santé Publique sur avis de la Commission des Médicaments. Ces instances se basent sur le dossier établi par le fabricant. Ce dossier détaille la composition du produit, les analyses réalisées et les résultats des essais cliniques.

Le producteur a ensuite l'obligation supplémentaire de demander pour chaque lot produit un certificat de conformité au laboratoire officiel de contrôle des médicaments (ou OMCL) d'un pays européen de son choix, avant l'utilisation ou la mise sur le marché du lot concerné. Aucun lot de vaccin à usage humain n'est libéré en Europe si sa qualité n'a pas été démontrée et confirmée. En Belgique, c'est le laboratoire de

Standardisation Biologique de l'Institut Scientifique de Santé Publique (WIV-ISP) qui se charge de cette tâche. Cette unité est constituée de 10 scientifiques et de 20 techniciens.

Ces contrôles de qualité se font dans le cadre du réseau européen des OMCLs coordonné par la Direction européenne de la Qualité des Médicaments (EDQM), sous l'égide du Conseil de l'Europe. La libération des lots de vaccins humains est une activité effectuée indépendamment du producteur, même si celui-ci a déjà réalisé tous les tests requis par les normes en vigueur. Ces normes correspondent entre autres aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et à la Pharmacopée Européenne (Ph.Eur.), outil d'harmonisation de la qualité des médicaments. Lors de la rédaction des procédures spécifiques par produit, les représentants des OMCLs définissent par consensus quels tests doivent être effectués par le laboratoire de contrôle et sur quels échantillons, ainsi que les informations minimales que le producteur doit soumettre.

En pratique, la libération d'un lot consiste à vérifier sa conformité avec ces normes internationales et le dossier d'enregistrement, d'une part par l'évaluation des protocoles de production et de contrôle du fabricant, et d'autre part, par des analyses d'un laboratoire officiel. Ces tests impliquent la mise en œuvre de méthodes analytiques adaptées et validées.

Pour les vaccins, il s'agit principalement de l'apparence, la description (couleur du produit), l'identité, l'activité virale des vaccins viraux atténués (par ex. la rougeole), l'activité de vaccins bactériens (ex. diphtérie, tétanos, coqueluche), la pureté, le contenu en polysaccharide (ex. *Haemophilus influenzae* b)... Un exemple de test de contrôle d'un vaccin sur un an est donné dans la figure 1.

■ Réseau européen

En Europe, la libération de lots se fait selon le principe de reconnaissance

mutuelle, ce qui signifie qu'un lot sera contrôlé par un seul OMCL, même si un producteur de médicaments biologiques vend un lot dans plusieurs pays européens. Ces pays reconnaissent le certificat de conformité délivré par le laboratoire ayant testé le lot.

Ceci implique de produire des résultats d'analyses fiables et reproductibles au sein d'un contrôle de qualité robuste.

C'est la raison pour laquelle les OMCL utilisent des méthodes accréditées selon une norme internationale de qualité (ISO 17025). Les résultats des tests réalisés ainsi que le suivi par chaque laboratoire des données critiques soumises par le producteur permettent d'évaluer la régularité et la stabilité de la production au cours du temps pour les médicaments biologiques contrôlés. Il arrive qu'un certificat de non-conformité soit délivré si les résultats de tests sont déclarés non conformes par rapport aux normes en vigueur. Le réseau des laboratoires est alors informé via un système d'information rapide et le lot ne pourra pas être vendu par le producteur. En Europe, cela reste un événement rare vu le niveau de maîtrise des contrôles de la qualité lors de la production de vaccins. En Europe en 2013, trois lots ont été rejetés sur 3.914 testés. La Belgique a réalisé plus de 30% de ces tests (1.249 lots) et a rejeté un lot.

Ces normes d'analyses précises et comparables internationalement impliquent la participation active à des programmes de standardisation biologique. Ces études collaboratives en aveugle sont organisées par l'EDQM ou l'OMS dans le but soit de standardiser une méthode analytique (par ex. une méthode commune pour le contrôle du vaccin poliomyélique inactivé), soit d'établir une nouvelle référence biologique au niveau européen ou un standard international. Dans l'optique d'une standardisation internationale, les OMCL échangent leurs informations avec les autres laboratoires du réseau. En outre, chaque OMCL rédige annuellement un rapport. Tous les laboratoires se réunissent par la suite afin de faciliter et de développer les échanges. A notre demande, l'OMCL belge organisera la rencontre de 2015

à Bruxelles. Ces échanges en toute transparence sont essentiels. En effet, le domaine est en constante évolution vu d'une part le développement de nouveaux vaccins (par ex. contre la malaria, le VIH, l'hépatite C...) et d'autre part l'amélioration continue des techniques et la validation de nouvelles méthodes analytiques.

■ Actions en amont

A côté de ces tâches de contrôle, le service de Standardisation Biologique participe aux inspections de Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) sur les sites de production de vaccins. A la demande de l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS), le service réalise également l'évaluation de la partie qualité des dossiers d'enregistrement de vaccins et des dossiers de demandes pour essais cliniques à réaliser en Belgique.

Le dossier d'enregistrement englobe les détails du processus de fabrication du produit. Si par la suite le producteur effectue des changements à ce processus, il doit établir un dossier de variation qui compare les données des anciens et des nouveaux lots (par ex. si une étape clé du processus a été modifiée ou si l'échelle de production a été augmentée). En Europe, l'évaluation critique de ces dossiers est demandée conjointement à deux pays. Ceux-ci produisent un rapport qui circule dans l'ensemble des pays concernés. Ces derniers peuvent poser des questions auxquelles le producteur a l'obligation de répondre. Le rôle du laboratoire belge est donc d'agir à la demande de l'AFMPS en tant qu'expert pour le respect des normes de qualité des dossiers qui ont trait aux vaccins.

Le service a développé un savoir-faire et une expertise de haut niveau dans le domaine des vaccins, grâce à la connaissance du cycle de vie complet de ces produits – de l'enregistrement au contrôle de qualité après la mise sur le marché, en passant par les inspections, tant au niveau national qu'international. Cette expertise est valorisée par la

participation à différents groupes d'avis et de rédaction de textes réglementaires en la matière. Cela concerne entre autres les monographies Ph.Eur., les guidances de libération de lots (OCABR) et la préqualification des vaccins par l'OMS pour garantir à l'UNICEF d'acheter des vaccins de qualité assurée.

■ Conclusion

Il faut retenir que les vaccins sont des substances très bien caractérisées et extrêmement contrôlées. Les craintes liées aux effets indésirables ou à des contaminations ne sont donc pas fondées.

Monde : www.who.int/vaccine_safety
 Europe : www.edqm.eu et www.ema.europa.eu
 Belgique : www.fagg-afmps.be et www.wiv-isp.be

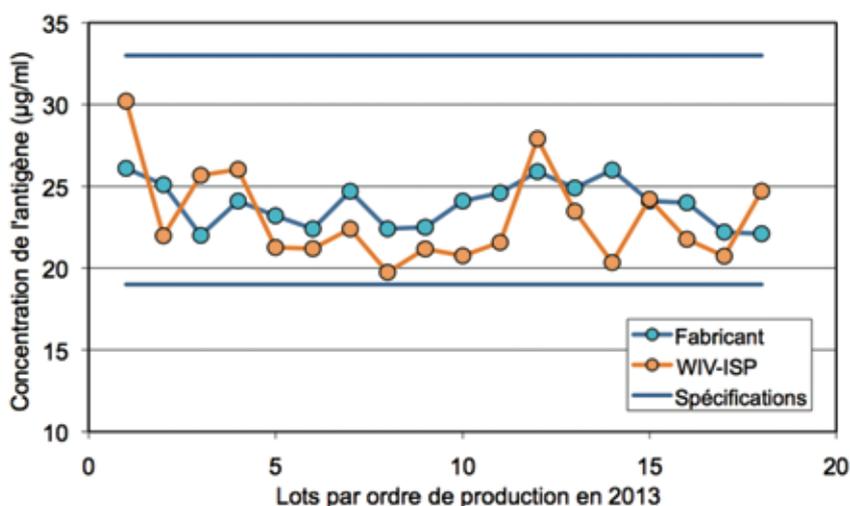
Informations sur la perception des vaccins par le public : www.vaccineconfidence.org

Abréviations

AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé
 EDQM : *European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care* (Strasbourg, France)
 EMA : *European Medicines Agency* (Londres, Royaume-Uni)
 GMP: *Good Manufacturing Practices*
 OCABR : *Official Control Authority Batch Release for Human Biological Medicines* (pour la libération des lots en Europe)
 OMCL : *Official Medicines Control Laboratories* (laboratoires officiels de contrôle des médicaments)
 Ph.Eur.: Pharmacopée Européenne
 WIV-ISP : Institut Scientifique de Santé Publique (belge)

Figure 1

Exemple de contrôle de la qualité d'un vaccin : la concentration en antigène évaluée par le fabricant et par le laboratoire de l'autorité compétente doit rester stable et se situer entre les limites de spécifications (source: WIV-ISP)



Dr Alexandre Dobly,
coordinateur de recherche
Dr Koen Brusselmans,
évaluateur scientifique
Lorenzo Tesolin,
responsable du contrôle de vaccin
Geneviève Waeterloos,
chef de service
Laboratorium Biologische
Standaardisatie WIV-ISP

Toute demande d'information supplémentaire peut être adressée à Geneviève Waeterloos, chef de service (genevieve.waeterloos@wiv-isp.be).

Références :

- Gargano LM, Herbert NL, Painter JE, Sales JM, Morfaw C, Rask K, Murray D, DiClemente RJ, Hughes JM. Impact of a physician recommendation and parental immunization attitudes on receipt or intention to receive adolescent vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013, 9:2627-33, <http://dx.doi.org/10.4161/hv.25823>
- Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T. AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine Associated with an Abrupt Increase in the Incidence of Childhood Narcolepsy in Finland. *Plos One*, March 28, 2012, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033536>
- Par exemple le squalène : http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/squalene/questions_and_answers/fr/
Et l'aluminium : Vaxinfo de mai 2014 : <http://www.vaxinfo.be/spip.php?article1060&lang=fr&retour=1>

Sécurité

Vaccin contre la grippe pandémique et narcolepsie

Des données en provenance de plusieurs pays montrent un lien possible entre la survenue de certains cas de narcolepsie et l'administration d'un vaccin monovalent contre la grippe pandémique en 2009. Cependant, cette association n'a pas été retrouvée dans tous les pays où la vaccination a été administrée à large échelle. La pathogénèse reste incertaine et plusieurs hypothèses explicatives sont à l'étude. Il est essentiel de souligner que la vaccination contre la grippe saisonnière à l'aide d'un vaccin trivalent classique n'a jamais été associée, dans les études et le suivi de pharmacovigilance, avec la survenue d'une narcolepsie.

La narcolepsie est un trouble du sommeil rare ; les individus touchés tombent endormis de manière brutale et incontrôlée et présentent une cataplexie (perte de tonus musculaire). L'incidence de la narcolepsie est estimée à 1 pour 100.000 personnes par an, la prévalence à 20 à 60 personnes pour 100.000. L'origine n'est pas connue, mais on suppose qu'elle est liée à une combinaison de facteurs génétiques et d'environnement, dont les infections.

■ Etudes épidémiologiques

Des cas de narcolepsie ont été déclarés en Suède et en Finlande chez des enfants âgés de 5 à 19 ans, après vaccination par le vaccin monovalent Pandemrix™ contre la grippe pandémique A/H1N1pdm09, au cours de l'hiver 2009/2010. Dès lors, diverses études épidémiologiques ont été menées dans 8 pays européens via le réseau européen VAESCO (*Vaccine Adverse Event*

Surveillance & Communication) sous la coordination de l'*European Center for Disease Control and Prevention* (ECDC) (1). Les résultats de ces études multicentriques démontrent un lien entre la vaccination avec le Pandemrix™ chez les enfants et adolescents en Finlande et en Suède. Le risque de narcolepsie est 3 à 13 fois plus important chez les vaccinés, ce qui se chiffre par 3 à 7 cas supplémentaires pour 100.000 enfants vaccinés. Aucun accroissement d'incidence n'a pu être établi dans les autres pays européens qui ont participé à l'étude VAESCO (Danemark, Italie, France, Pays-Bas, Norvège, Royaume-Uni).

Entretiens, d'autres études en France et en Grande-Bretagne (2) ont montré un lien possible entre la vaccination par Pandemrix™ et la narcolepsie avec cataplexie chez des adolescents et des personnes âgées de 19 ans et plus. Une étude au Royaume-Uni a estimé le risque relatif à 14,4, correspondant à un cas additionnel de narcolepsie par 52.000 à 57.000 doses administrées, chiffre plus faible donc qu'en Finlande et en Suède (3).

Les résultats d'une étude rétrospective de cohorte menée en Irlande et publiée en 2014 (4) montrent également une incidence de la narcolepsie de 5,7 (IC 95 % 3,4- 8,9) pour 100.000 enfants et adolescents vaccinés avec le Pandemrix™, contre 0,4 (IC 95 %: 0,1 - 1) pour 100.000 enfants et adolescents non vaccinés. Le risque relatif est estimé à 13,9 par les auteurs.

Ceux-ci signalent qu'un nombre élevé de cas en Irlande étaient porteurs de l'allèle HLA DQB1*0602, ce qui plaide pour une influence génétique. Le mécanisme immunogénétique de la narcolepsie et la façon dont la vaccination Pandemrix™ a contribué à son développement doivent être davantage étudiés et compris. Les auteurs soulignent aussi que si un certain nombre de pays européens ont maintenant rapporté une augmentation de cas de narcolepsie liés à l'utilisation du vaccin Pandemrix™, le Canada n'a pas identifié à ce jour

d'augmentation des cas de narcolepsie, alors qu'un vaccin similaire (Areprix™), également produit par Glaxo Smith Kline et contenant aussi l'adjuvant ASO3, y a été largement utilisé. Le rôle de l'adjuvant n'est donc pas établi dans la genèse de ces effets indésirables. Une étude approfondie des différences dans le mode de fabrication des deux vaccins pourrait peut-être aider à expliquer les processus pathogènes impliqués dans le déclenchement de la narcolepsie.

■ L'hypothèse du mimétisme moléculaire

Les chercheurs de la *Stanford University School of Medicine* ont étudié, sur demande du producteur GSK, le lien possible entre le Pandemrix™ et la narcolepsie et étaient arrivés à une conclusion étonnante (5). Cette étude a cependant été depuis lors retirée, car les résultats n'ont pu être reproduits (voir encadré). Les chercheurs ont observé l'activité des cellules T CD4 chez 39 enfants atteints de narcolepsie et vaccinés en 2009 avec le Pandemrix™, en les comparant avec leurs frères et sœurs (parmi lesquels 4 jumeaux vrais) qui avaient également reçu le vaccin, mais n'avaient pas développé de narcolepsie. Ils ont découvert que les cellules CD4 des enfants atteints de narcolepsie réagissaient à l'hypocrétine et à une fraction précise de l'hémagglutinine de surface du virus H1N1 utilisée dans le vaccin. L'hypocrétine (ou orexine) est une hormone neuropeptidique produite par l'hypothalamus. Elle joue un rôle régulateur de l'appétit et du rythme veille/sommeil ; elle pourrait jouer un rôle crucial dans l'apparition d'une narcolepsie.

Les cellules CD4 des enfants sans narcolepsie ne réagissaient à aucune de ces deux protéines. La même réaction des cellules CD4 était observée chez les enfants atteints de narcolepsie qui avaient reçu en 2009 un vaccin pandémique autre que le Pandemrix™, contenant également l'hémagglutinine de surface du virus H1N1, ou qui avaient été

contaminé par le virus A/H1N1.

Il y aurait donc une réaction immunitaire à l'hémagglutinine, qu'elle provienne du vaccin ou du virus de la grippe, qui déclencherait la réaction des cellules CD4.

L'explication de cette réaction des cellules CD4 n'est pas encore claire, mais la conséquence en est que le système immunitaire attaquerait l'hypocrétine, considérée à tort comme une partie d'une protéine virale, et détruirait les cellules nerveuses productrices de cette hormone. Il est possible que cette réaction ne se produise que chez des personnes génétiquement prédisposées. Ainsi, 20% de la population européenne pourrait avoir cette sensibilité génétique.

Etude retirée

L'étude de la *Stanford University School of Medicine*, publiée dans *Science Translational Medicine* le 18 décembre 2013, a été retirée par les auteurs eux-mêmes. Ils ont échoué à reproduire leur expérimentation.

<http://www.sciencemag.org/content/345/6196/498>

■ Position de l'EMA

Dès 2013, suite aux résultats des études épidémiologiques concernant Pandemrix™ dans plusieurs pays européens, l'Agence Européenne du Médicament a modifié le « résumé des caractéristiques du produit » (6). Il y est mentionné que ces études « ont montré une augmentation du risque de narcolepsie avec ou sans cataplexie de 5 à 14 fois chez les enfants et les adolescents vaccinés comparés à ceux non vaccinés. Ceci correspond à un risque absolu allant de 3 à 7 cas additionnels pour 100.000 sujets vaccinés. Cette augmentation du risque n'a pas été observée chez les adultes (âgés de plus de 20 ans). La relation entre Pandemrix™ et narcolepsie est toujours en cours d'éva-

luation. Chez les personnes de moins de 20 ans, Pandemrix™ ne doit être utilisé que si le vaccin grippal trivalent saisonnier annuel recommandé n'est pas disponible et que la vaccination contre la souche A (H1N1)v est jugée nécessaire ». Le Pandemrix™ n'est plus commercialisé actuellement.

■ Discussion

L'association constatée entre la vaccination avec le vaccin contre la grippe pandémique Pandemrix™ durant la saison 2009-2010 et l'apparition de cas de narcolepsie reste mal expliquée. Des recherches sont nécessaires pour comprendre les mécanismes en oeuvre, d'autant plus que l'étude de la *Stanford University School of Medicine* a été retirée.

Par ailleurs, une telle association n'a jamais été décrite suite à l'administration des vaccins contre la grippe saisonnière. Des enseignements peuvent certainement être tirés de cette situation. Comme le soulignent les auteurs d'un article paru dans le *Lancet*, le rôle d'alerte des cliniciens est essentiel dans la déclaration d'effets indésirables présumés. En outre, des stratégies de surveillance après commercialisation, rigoureuses et organisées à l'échelle internationale, sont indispensables pour assurer le suivi des programmes de vaccination de masse (8).

Références :

- (1) European Centre for Disease Prevention and Control. Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination (a multi-country European epidemiological investigation) Stockholm: ECDC; September 2012
<http://vaesco.net/vaesco/results.html>
- (2) E. Miller, N. Andrews, L. Stellitano et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis *BMJ* 2013; 346 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f794>
- (3) Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone A-M, Shneerson J, Verity C Risk of narcolepsy in children receiving an AS03 adjuvanted AH1N1 (2009) influenza vaccine: retrospective analysis of cases diagnosed by sleep centres in England *BMJ* 2013;346. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f794> (Published 26 February 2013. www.medscape.com/viewarticle/780271)

- (4) O'Flanagan D, Barret AS, Foley M, Cotter S, Bonner C, Crowe C, Lynch B, Sweeney B, Johnson H, McCoy B, Purcell E. Investigation of an association between onset of narcolepsy and vaccination with pandemic influenza vaccine, Ireland April 2009-December 2010. *Euro Surveill.* 2014;19(17):pii=20789. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20789>
- (5) A. K. D. I. Herrán-Arita, B. R. Kornum, J. Mahlios, W. Jiang, L. Lin, T. Hou, C. Macaubas, M. Einen, G. Plazzi, C. Crowe, E. W. Newell, M. M. Davis, E. D. Mellins, E. Mignot, CD4+ T Cell Autoimmunity to Hypocretin/Orexin and Cross-Reactivity to a 2009 H1N1 Influenza A Epitope in Narcolepsy. *Sci. Transl. Med.* 5, 216ra176 (2013). <http://stm.sciencemag.org/content/5/216/216ra176>
- (6) http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000832/WC500038121.pdf
- (7) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Scientific advances. Association of receipt of Pandemrix™ and narcolepsy in children and adolescents in the UK (England). Stockholm: ECDC; Mar 2013. http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvices/_layouts/forms/Review_DispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=735
- (8) C. Barker, M. Snape. Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014 ; 14 (3) : 227 – 238. doi:10.1016/S1473-3099(13)70238-X. [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70238-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70238-X/abstract)

Question/Réponse

Hépatite B

Une mesure du taux d'anticorps anti-HBs est effectuée pour les jeunes adultes qui viennent en stage dans le secteur des soins, avant le début de celui-ci.

En présence d'un taux qui n'apparaît pas protecteur et lorsqu'ils ont pourtant été correctement vaccinés, doivent-ils recevoir un rappel de vaccination ; dans l'affirmative, une injection est-elle suffisante ?

La plupart de ces jeunes ont été vaccinés durant leur cursus scolaire, sans que

le taux des anticorps anti-HBs n'ait été vérifié, puisque ce contrôle n'est pas recommandé.

Dès le moment où ils débutent une formation dans le secteur des soins, nous devons savoir s'ils ont eu une bonne réponse immunitaire après la vaccination.

Ce qui importe, c'est qu'ils aient reçu une vaccination contre l'hépatite B complète (3 ou 4 doses), et selon un schéma correct. Lors du contrôle de leur titre d'anticorps (au début de leur formation), nous pouvons être face à deux possibilités :

1 – le taux d'anticorps est > ou égal à 10UI/L et le jeune est alors toujours protégé

2 – le taux est inférieur à 10UI/L : dans ce cas, il est possible soit que cette personne ait eu un taux supérieur à 10UI/L après la vaccination complète et que les anticorps aient diminué au fil du temps (ce qui est normal), soit qu'elle n'ait jamais eu un taux atteignant les 10UI/L et donc qu'elle n'ait jamais été protégée.

La distinction entre ces deux situations peut être faite via ce qu'on appelle la « vaccination diagnostique » : nous administrons à une telle personne (qui a donc reçu une vaccination complète dans le passé, mais qui a au moment du contrôle un taux inférieur à 10UI/L) une dose de vaccin, puis nous mesurons le taux d'anticorps anti-HBs 1 à 3 mois plus tard. Si ce dernier est supérieur à 10UI/L, nous sommes en présence du scénario de disparition des anticorps au fil de temps, sans pour autant que la protection ait disparu, et nous pouvons donc être rassurés.

Si la personne garde un taux inférieur à 10UI/L en dépit de la vaccination diagnostique, nous sommes en présence d'un non répondant. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande, pour ces personnes, soit un schéma de revaccination complet (0, 1, 6 mois), soit un schéma composé de l'administration de deux doses en même temps (muscle deltoïde gauche et droit), suivi 2 mois plus tard par l'administration à nouveau, de deux doses (muscle deltoïde gauche et droit). Un à 3 mois après ces

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.
Les experts ne sont pas 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

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

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

Si vous vous posez des questions concernant les vaccinations, vous pouvez les adresser au secrétariat de rédaction, via le site www.vaxinfo.org.
Un membre du Groupe de Réflexion Scientifique « Vaccinations » y répondra dans un prochain numéro.

schémas de revaccination, un contrôle sérologique des anticorps anti-HBs est recommandé.

Prof Pierre Van Damme