



## **C**ommuniqué des Laboratoires **SmithKline Beecham**

Suite au retrait de Pluserix® et Pariorix®, la société SmithKline Beecham tient à présenter à tous les médecins ses excuses pour les problèmes causés par l'arrêt de la distribution de ces deux vaccins et plus particulièrement, au niveau du retard pris dans l'information au corps médical.

La difficulté dans laquelle le laboratoire s'est trouvé pour avertir, en tout premier lieu, le corps médical est due à des circonstances tout à fait indépendantes de sa volonté. SB tient à souligner que l'information du corps médical a toujours été son objectif prioritaire.

Le laboratoire était en concertation journalière avec les autorités nationales et régionales compétentes afin de dégager la solution la plus appropriée pour gérer ce retrait sans perturber, d'une part, les programmes de vaccination en cours et, d'autre part, sans créer de réaction alarmiste ou de perte de confiance dans la vaccination au niveau de la population.

Les autorités ont finalement tranché le lundi 14 septembre et ont transmis sans délai leur décision via un communiqué aux différentes agences de presse dès le mardi 15 septembre.

Un délai minimum a donc été nécessaire pour l'impression et l'expédition du courrier destiné aux médecins. Les responsables de SB déplorent fortement cette inversion des priorités d'information et prient les médecins de les en excuser.

## **L**es motifs d'une décision

### **Retrait des vaccins Pluserix® et Pariorix®**

La décision prise conjointement par SmithKline Beecham et le Ministère de la Santé Publique de retirer, dès la mi-septembre, les vaccins Pluserix et Pariorix mérite quelques explications. Le vaccin anti-ourlien de SB a été mis au point il y a plus de 10 ans

et a évidemment subi, pendant plusieurs années, toute la procédure d'essais commune à l'ensemble des médicaments Elaboré à partir de la souche virale Urabe Am 9, il a notamment fait l'objet de comparaisons avec des vaccins partant de la souche Jeryl Lynn. Toutes les études s'avérant concluantes, le vaccin a été commercialisé au début des années 80. C'est en 1983 qu'il a été mis sur le marché en Belgique.

Le système de pharmacovigilance de SmithKline Beecham a, comme il se doit, fonctionné dès le lancement du vaccin et c'est en 1986 qu'un premier rapport fait état d'un cas d'atteinte méningée avec isolement de virus dans le liquide céphalorachidien. Cela suffit évidemment pour que l'on concentre toute son attention sur le problème et que les spécialistes se montrent d'autant plus vigilants.

## **UN CAS SUR 100.000**

Au cours des années suivantes, on relève encore un certain nombre de cas d'atteinte méningée avec isolement de virus dans le LCR, mais leur fréquence ne dépasse guère 1 pour 300.000 doses, dans les pays envoyant des rapports au centre de pharmacovigilance des laboratoires SB. La fréquence des syndromes méningés, y compris les cas sans mise en évidence de virus dans le LCR, ne dépasse pas 1 sur 100.000. Une proportion que tout le monde peut s'accorder à considérer comme parfaitement admissible, au regard des complications, nettement plus fréquentes, engendrées par la maladie elle-même. C'est en 1988 que le vaccin est mis sur le marché en Grande Bretagne. Les rapports envoyés à partir de ce moment par les Anglais corroborent parfaitement les données chiffrées des autres pays. Un certain nombre de lettres publiées dans le Lancer attirent cependant l'attention sur le sujet et le Department of Health (DOH) britannique lance une étude prospective sous les auspices de la British Pediatric Surveillance Unit (BPSU). Il est demandé à tous les pédiatres du Royaume Uni de signaler les cas de méningite aseptique relevés dans les 35 jours suivant une vaccination anti-ourlienne. Le rapport intérimaire issu de cette collecte confirme, une fois de plus, les chiffres classiques. Sur la période 1990-1992, un total de 16 cas de méningite aseptique avec isolement du virus ourlien sont signalés dans l'étude BPSV, avec une fréquence plus ou moins identique pour les vaccins de SB et de Pasteur-Mérieux [tous deux élaborés à partir de la souche Urabe]. Six de ces cas proviennent cependant de la seule région de Nottingham, ce qui amène à conclure à une fréquence nettement supérieure dans cette zone géographique: on y relève en effet un cas de méningite avec isolement de virus sur 11.000 vaccinations.

Le laboratoire SmithKline Beecham décide dès lors, avec l'accord des autorités de santé publique, de recommander la cessation de la distribution du vaccin, à condition que l'on dispose de stocks suffisants d'un vaccin alternatif (à base de la souche Jeryl Lynn).

## RÉSOLUTION SPONTANÉE

Il est important de préciser que la totalité des cas enregistrés se sont résolus spontanément.

Dans un récent article publié dans *The Lancet*(1). Nokes et Anderson se penchent sur le problème des complications liées à la vaccination anti-ourlienne. Ils en concluent que dans le cas d'une couverture vaccinale très large de la population (80 à 90% au moins), suffisante pour bloquer la transmission du virus, il est sans doute préférable d'opter pour la souche engendrant le moins d'effets secondaires. Ils estiment, par contre, qu'avec une couverture moins large, qui permet au virus de continuer à circuler, il faut préférer le virus le plus efficace, c'est-à-dire celui élaboré à partir de la souche Urabe Am 9. On peut aussi signaler qu'au Japon, où on a curieusement enregistré une fréquence nettement plus élevée de complications post-vaccinales qu'ailleurs, toutes les souches du virus ourlien semblent incriminées et non la seule Urabe Am 9.

## CONCLUSIONS DES RÉSULTATS DE PHARMACOVIGILANCE

Fidèle à sa ligne de conduite en matière de pharmacovigilance, SmithKline Beecham Belgique a cependant préféré adopter l'attitude la plus prudente et a donc décidé, en concertation avec le Ministère de la Santé Publique, de retirer du marché les vaccins anti-ourliens, *Pariorix*® (vaccin monovalent) et *Pluserix*® (RRO). Le processus de préparation d'un nouveau vaccin ourlien, basé sur une autre souche, est d'ores et déjà bien avancé à Rixensart, où l'on insiste fortement sur le fait que cet incident ne 'devrait absolument pas mettre en cause la politique de vaccination prônée depuis des années. Les autres vaccins ont en effet depuis longtemps prouvé leur efficacité et leur innocuité, et ce avec un recul bien plus important que celui dont on dispose pour le vaccin contre les oreillons.

(1) D.J. Nokes, R.M. Andersen. Vaccine safety versus vaccine efficacy in mass immunisation programmes. *Lancet*. 1991,338:1309-1312.

## Vaccination anti-Hib

Parmi les nouveaux vaccins qu'il faudrait arriver à généraliser à plus ou moins court terme figure en premier lieu le vaccin dirigé contre l'*Hemophilus influenzae* de type b. Ce vaccin permet non seulement d'éviter un certain nombre de décès, mais surtout d'empêcher une morbidité assez lourde. La méningite à *Hemophilus influenzae* peut en effet laisser des séquelles durables parfois très graves. On estime que c'est le cas dans 8% des méningites à Hib environ. Dans 30% des cas elle serait responsable de conséquences moins dramatiques, mais non négligeables comme un certain degré de surdité, des retards scolaires ou des troubles comportementaux.

D'autres affections invasives à Hib sont l'arthrite et l'ostéomyélite, elles aussi potentiellement responsables de séquelles importantes (déformations articulaires et osseuses notamment), et l'épiglottite, affection souvent mortelle.

## DES AFFECTIONS FRÉQUENTES

De façon générale, on estime qu'aux USA, par exemple, un enfant sur 200 de moins de 5 ans fait une forme invasive d'infection à Hib. Dans 50% des cas il s'agit d'une méningite. Cela signifie donc quelque 10.000 cas par an rien qu'aux Etats-Unis.

### La méningite à Hib en quelques chiffres (USA):

- Incidence: 1/400 chez les enfants de moins de 5 ans
- Mortalité: 5%
- Séquelles graves: 8%
- Séquelles légères: 30%

On a toujours pensé que ces chiffres étaient beaucoup plus bas en Europe, mais des études effectuées aux Pays-Bas et en Finlande (les seuls pays européens pour lesquels on dispose de données épidémiologiques de qualité) montrent que la fréquence n'y est pas tellement moins élevée qu'aux Etats-Unis. En Hollande, ce sont ainsi 700 enfants qui sont, chaque année, victimes d'une infection invasive à Hib, dont 50% de méningite. Au Pays de Galles on a trouvé des chiffres de l'ordre de 1/500. Il est important, du point de vue préventif, de noter que la majorité de ces cas invasifs se situent aux alentours de l'âge de 5 à 9 mois. Il est donc primordial de commencer la vaccination assez tôt, et ce à l'aide d'un vaccin qui dispose d'une immunogénicité suffisante chez des enfants en bas âge. On peut dire

que l'impact global des infections à Hib est le même que celui que l'on a connu, avant l'ère des vaccinations, pour la polio myélite. Celle-ci a toujours plus impressionné les gens, principalement de par son caractère spectaculairement épidémique. La prévalence des infections à *Hemophilus influenzae* de type b a tendance actuellement à augmenter.

Un autre problème majeur hé aux infections à *Hemophilus influenzae* de type b est le caractère souvent tardif du diagnostic. Les infections invasives, aux conséquences souvent redoutables, ne sont guère aisées à diagnostiquer. C'est ainsi que la méningite à Hib se diagnostique souvent sensiblement plus tard qu'une méningite à méningocoque, ce qui accroît d'autant les risques de séquelles durables. On sait en effet que la chance d'éviter les séquelles est directement proportionnelle à la rapidité du diagnostic. Si on attend 48h avant de poser le diagnostic, on peut pratiquement être sûr qu'il y aura des séquelles.

## UN VACCIN EFFICACE

On dispose aujourd'hui d'un vaccin à la fois sûr et suffisamment immunogène. Initialement on se trouvait en effet confronté au problème de la réponse immunitaire insuffisante contre les capsules polysaccharidiques durant les premiers mois de la vie. Au début (1986), on vaccinait dès lors les enfants, aux Etats-Unis, à partir de 24 mois. Cependant, dans la mesure où les complications les plus sévères ont tendance à se produire durant les premiers mois de vie, cette politique de vaccination n'était guère satisfaisante dans la prévention de la méningite à Hib, même si on pouvait déjà éviter de la sorte les cas d'épiglottite (qui ont tendance à survenir plus tard). On a résolu ce problème en couplant chimiquement à ces polysaccharides un antigène suscitant une réponse via les cellules T. On utilise pour le moment quatre de ces antigènes: la toxine diphtérique, un mutant de cette toxine, une membrane du méningocoque et la toxine du tétanos.

En Finlande on a appliqué, depuis 1990, une politique de vaccination massive à l'aide d'un vaccin conjugué et depuis lors on n'a plus enregistré le moindre cas d'infection invasive par Hib.

Au Royaume Uni aussi on espère arriver à un résultat comparable. Il est cependant évident qu'une telle éradication suppose une couverture vaccinale extrêmement large (plus de 90%) En Finlande, ce sont actuellement tous les enfants qui sont vaccinés et ce dès l'âge de 2 à 3 mois. Le problème pratique principal est l'insertion éventuelle de ce vaccin dans le schéma de routine habituel. Une commission mise sur pied par le ministère hollandais de la Santé Publique s'est sérieusement penchée sur cette question et a émis, en juillet 1991, ses recommandations. Elle a, d'une part, prôné l'inclusion de la vaccination anti-Hib dans le schéma classique de vaccination et elle a, d'autre part, examiné les études sur la façon pratique de procéder. Dans différentes études on a vacciné une série d'enfants à l'aide d'un vaccin anti-Hib mélangé au Di-Te-Per, tandis qu'une autre série

d'enfants recevaient le Di-Te-Per dans un bras et l'ami-Hib dans l'autre bras, au même moment. La plupart des études montrent des titres d'anticorps comparables dans les deux cas, mais certaines autres montrent une légère supériorité de l'administration séparée. Les différences constatées semblent cependant insuffisantes pour justifier le recours à deux injections séparées. La commission demande cependant une confirmation des résultats avant de donner l'avis de procéder à un mélange extemporé des vaccins Di-TePer et Hib. La commission affirme que l'idéal serait évidemment d'arriver à terme à un vaccin combinant, dans une même ampoule, Di-Te-Per et anti-Hib.

## UNE ÉTAPE IMPORTANTE

Aux Etats-Unis on entame cette vaccination à 2 mois, on revaccine à 4 et/ou 6 mois, selon les schémas utilisés, avec un rappel à 12 ou 15 mois. En Grande-Bretagne, on administre le vaccin à 2, 3 et 4 mois, si bien que l'enfant est immunisé à l'âge des complications usuelles. Le vaccin est par ailleurs très sûr et les effets secondaires, lorsqu'ils sont présents, sont généralement très localisés (rougeur, gonflement).

Les Hollandais ont également effectué une étude coûts/bénéfices et ont démontré que lorsque le vaccin coûte moins de 15 à 20 florins (de 300 à 400 FB environ) le bilan s'avère positif en termes budgétaires.

Comme l'écrit le *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (1991), le vaccin anti-Hib représente bien une étape importante dans la prévention des affections bactériennes et de leurs complications.

La généralisation de la vaccination anti-Hib dans notre pays est une priorité urgente. Espérons que le gouvernement ne tarde pas à introduire ce vaccin qui protégera en Belgique 400 enfants par an contre une affection grave, parfois mortelle et souvent à la base de séquelles neurologiques ou ostéo-articulaires.

D'après un entretien avec Pr R. Clara (Universitaire Instelling Antwerpen)

## L' hépatite B et les professionnels de la santé

On sait depuis longtemps que les travailleurs de la santé constituent un groupe à risque en ce qui concerne l'hépatite B, mais on ne disposait jusqu'ici que de bien peu de données précises à ce sujet, particulièrement dans notre pays.

C'est dire l'intérêt d'une étude au long cours comme celle que le Dr Pierre Jacques, du service médical interentreprises Idewe, a

menée pendant quelques années auprès de plusieurs milliers de professionnels de la santé.

Idewe assure le suivi, en médecine du travail, de quelque 250.000 salariés et appointés, particulièrement à Bruxelles et en Flandre. Dans cet ensemble, on trouve un pourcentage relativement élevé de travailleurs de la santé (près de 25.000 au total).

## HÔPITAL: CONTAMINATION À GÉOMÉTRIE VARIABLE

Il y a dix ans environ, le service du Dr Jacques a commencé à faire, en collaboration avec le Pr Desmyter (KULeuven) une vaste recherche concernant l'état d'immunité en matière (l'IBV des professionnels de la santé affiliés. Les anticorps ont été systématiquement recherchés et la détermination de l'antigène effectuée chez tous les sujets anti-HBc positifs. A partir d'un échantillon total de 21.000 personnes, on a pu intégrer 18.000 analyses environ dans l'étude. Ce premier volet de l'étude a confirmé le fait que la proportion de travailleurs de la santé ayant développé des anticorps anti-HBV est nettement plus élevée que dans la population générale (7 et 4% environ respectivement). Le nombre de porteurs de l'antigène est, lui, sensiblement le même dans les deux groupes.

La ventilation des résultats a montré que le risque est différent selon le secteur de l'hôpital où travaillent les personnes concernées. Le département où la fréquence des sujets HBV positifs est la plus élevée est le service d'hémodialyse, suivi par le laboratoire. A l'autre extrémité de l'échelle, on trouve les taux de contamination les plus rares dans les pharmacies des hôpitaux. On a ainsi pu effectuer une gradation reprenant quelque 44 postes de travail différents, avec des taux de positivité variant de 1 à 38%!

C'est sur base de ces chiffres que le ministre de la Prévoyance sociale de l'époque a donné instruction au Fonds des maladies professionnelles de rembourser le vaccin anti-HBV pour les personnes travaillant en milieu hospitalier. La vaccination a dès lors démarré sur une vaste échelle vers 1983. Les premières évaluations chiffrées de cette politique ont montré que le nombre d'interventions du Fonds pour des travailleurs hospitaliers atteints d'hépatite B est rapidement tombé à 10 ou 15% de ce qu'il aurait été si on n'avait pas procédé à ces vaccinations massives. La rentabilité économique de ces dernières est dès lors apparue de façon claire et indiscutable: le bilan de la vaccination anti-HBV en milieu hospitalier est nettement positif en termes de rapports coûts/bénéfices. Il faut dire que dans les services hospitaliers couverts par Idewe, on est arrivé à un taux de couverture vaccinale dépassant les 90%.

Pour le Dr Jacques, cette cornpliance spectaculaire est notamment due au haut degré de motivation des médecins de l'équipe, qui sont tous intimement convaincus du bien-fondé de la politi-

que de vaccination menée. *“Ainsi motivés eux mêmes, ils ont évidemment d'autant mieux réussi à motiver les travailleurs confiés à leurs soins.”*

## D'UN SCHÉMA À L'AUTRE

Un volet de l'étude, mené à partir de 1988-1989, a consisté à effectuer des boosters chez des personnes vaccinées depuis plusieurs années. *“Il faut préciser que nous UVORS analysé les taux d'anti-HBs chez la quasi-totalité des sujets concernés après la quatrième injection, puis, une deuxième fois, quatre ans plus tard. Les titres s'avèrent en moyenne diminués d'un facteur 20 entre les deux prélèvements.”* D'où l'idée d'un booster après un certain nombre d'années. On a administré, de façon randomisée, trois vaccins suivants: Hevac le vaccin classique obtenu à partir du plasma, l'Engerix®-B et un autre vaccin, français, lui aussi obtenu par génie génétique. Un mois après ce booster, les titres sont multipliés par 40 environ avec le vaccin traditionnel et par 100 à 150 avec l'Engerix®-B (Anti-HBs IU/l, Engerix®-B 74.477 versus 21.851 Hevac B).

*“Pour nous il faudrait certainement revacciner dans les 5 ans les personnes ayant, après la quatrième injection de départ, un titre d'anti-HBs inférieur à 1.000. Au-delà de 10.000, l'attente est de mise, tandis qu'en-dessous de 100 il faudrait sans doute revacciner plus tôt encore.”* Le Dr Jacques émet de sérieuses réserves face à la politique, souvent prônée, consistant à réserver la revaccination aux personnes ayant des titres inférieurs à 10.

## UNE TRÈS VASTE EXPÉRIENCE

En pratique, la vaccination se fait, dans le service du Dr Jacques, selon le schéma 0, 1, 2, 12, avec contrôle du titre d'anti-HBs au 13ème ou 14ème mois [voir aussi tableau 1]. Endessous de 100 on revaccinera dans les 5 ans; en-dessous de 1.000 on refait un contrôle au moment normal du booster et on décide si on fait une nouvelle injection à ce moment, notamment en fonction de l'accord de remboursement du Fonds des maladies professionnelles. *«Nous effectuons de plus un nouveau contrôle des titres après booster, même si on estime d'habitude que ceci n'est pas indispensable».*

Après près de dix ans, le nombre total de doses de vaccin administrées dans le service médical d'Idewe dépasse les 100.000. Durant toutes ces années le nombre de réactions constatées est resté extrêmement limité: ((de temps à autre des réactions locales comme pour n'importe quelle injection, mais très peu de réactions générales.» En ce qui concerne la réponse immunitaire, ce sont de 91 à 98% des sujets vaccinés qui produisent des anticorps, 2,6% des travailleurs considérés ont moins de 10 U après la 4ème injection

## Titres relevés 1 mois après la 4<sup>ème</sup> injection (échantillon total de 5.993 prélèvements)

Anti-HBs	%
0 - 10 U	2,6%
10 - 100 U	4,3%
> 100 U	93,1%

Chez quatre sujets négatifs au moment du booster on a observé la formation de titres significatifs d'anticorps.

D'après un entretien avec le Dr Pierre Jacques (service médical interentreprises Idewe)

## Soins aux enfants et hépatite A

Pour un service de médecine du travail la question des risques professionnels liés à l'hépatite A est évidemment capitale. La situation est évidemment moins nette pour cette forme de l'hépatite virale que pour celle due à l'HBV.

Le Dr Jacques et son équipe, particulièrement le Dr Guido Moens, en étroite collaboration avec le Prof. J. Desmyter de la K.S.J. Leuven, se sont intéressés de plus près ces dernières années à un groupe professionnel particulier, celui des personnes s'occupant d'enfants. Grâce à l'aide du Dr Vranckx, de l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie et des services de transfusion de sang de la Croix-Rouge, on a pu établir des groupes témoins valables.

Dans les centres prenant en charge des enfants on a encore établi une distinction entre le personnel au contact permanent des bambins et le personnel administratif. La prévalence des anticorps anti-I-W parmi les personnes s'occupant activement des soins aux enfants est nettement plus élevée que dans la population témoin de donneurs de sang et sensiblement plus importante que chez celles s'acquittant de tâches administratives. Cette prévalence augmente progressivement avec l'âge et ce de façon plus rapide que chez les sujets témoins. Aujourd'hui, le Dr Jacques lutte, avec d'autres, pour la reconnaissance du risque professionnel d'hépatite A lié aux soins aux enfants et, partant, pour le remboursement de la vaccination. Mais il s'agit là évidemment d'un combat de longue haleine.

## Vax info avec votre participation

Comme nous le faisons déjà dans notre édition précédente, nous vous proposons de nous faire part de toutes les questions que vous pourriez vous poser à propos des vaccinations: cas particuliers, schémas précis, contre-indications éventuelles, etc. Soucieux d'instaurer avec nos lecteurs un véritable dialogue interactif, nous vous ferons part des réponses des spécialistes en la matière.

**Dr A. Bachy, Association Catholique Hospitalière de Charleroi**

## POINT DE VUE

Je ne partage pas votre point de vue dans le premier exemple concret que vous citez dans votre rubrique de Vax Info n° 3. (ndlr: rappelons qu'il s'agissait d'un enfant né le 9-11-1990 et ayant reçu le DTP les 21-03-1991, 20-05-1991 et 20-08-1991 et le polio les 25-04-1991 et 20-08-1991).

Les trois premières vaccinations par le DTP ont été effectuées à des dates relativement rapprochées; pour obtenir une immunité à long terme valable contre la diphtérie et le tétanos, il est indispensable d'effectuer une injection de rappel 7 à 15 mois après la vaccination de base.

C'est la raison pour laquelle, contrairement à ce qui se fait en Belgique, la plupart des pays européens et les USA effectuent la 4<sup>ème</sup> injection DTP à l'âge de 18 mois.

Comme dans votre exemple, l'enfant est né le 9-11-1990, il n'a pas atteint l'âge de 2 ans, j'effectuerais certainement un DTP de rappel. Si nous nous trouvions par exemple en janvier 1993, je ne ferais que le vaccin DT mais je n'attendrais certainement pas l'âge de 6 ans pour le faire.

Nous publierons dans le prochain numéro de Vax Info un aperçu d'un travail particulièrement intéressant concernant l'hépatite A chez les professionnels de la santé. Cette étude, menée par l'équipe du Dr Van Damme, à l'UIA, permet de dégager des conclusions tout à fait pratiques en matière de prophylaxie pour les personnes occupant des postes à haut risque en la matière.

Nous vous rappelons que toutes les questions et remarques concernant les vaccinations ou les articles déjà publiés dans Vax Info peuvent être adressées à:

M. B. Daniëls  
SmithKline Beecham  
Rue du Tilleul, 13  
1332 Genval