



Edito

Rougeole

A l'approche de l'éradication mondiale de la poliomyélite, le monde se prépare au défi suivant, non moins important : l'élimination puis l'éradication de la rougeole.

Il s'agit là d'un programme planétaire pour lequel est attendue une participation optimale de chaque vaccinateur, de chaque pays, de chaque région du monde. Mais la réussite est tributaire du maillon le plus faible de la chaîne.

Si chaque pays ne consent pas un effort supplémentaire pour obtenir le contrôle et l'élimination de la rougeole, des efforts globaux devront être maintenus plus longtemps.

La rougeole est une des maladies infectieuses les plus contagieuses.

Avant l'introduction de la vaccination généralisée contre la rougeole, il y avait annuellement dans le monde plus de 150 millions de cas de rougeole, avec 5 à 8 millions de décès. Bien que nous disposons de très efficaces vaccins vivants atténués, la rougeole n'est toujours pas sous contrôle dans de nombreux pays. En 1999, plus de 3 millions de cas ont été rapportés pour la planète (mais ce chiffre représenterait moins de 10% de tous les cas). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on constate encore chaque année plus de 600.000 décès suite à la rougeole (2002). La maladie continue à se répandre parce que la couverture vaccinale nécessaire n'est pas atteinte.

Sommaire	Sommaire
Editorial p. 1 ▶	Rougeole
Objectif OMS p. 1 - 3 ▶	Elimination de la rougeole
Rougeole p. 3 - 4 ▶	Couverture vaccinale dans quelques écoles anversoises
Revue de la littérature p. 4 - 6 ▶	Vaccination contre la grippe chez les enfants asthmatiques
Questions-Réponses p. 6 - 8 ▶	Vaccination et système immunitaire (1ère partie)
Communiqué p. 8 ▶	Usage du Bioset d'Infranrix hexa™

Le plan initial de l'OMS était d'éliminer la rougeole d'Europe pour l'année 2007. La date a été repoussée jusqu'à 2010, car l'échéance de 2007 semblait irréaliste. Pour atteindre cet objectif en 2010, chaque pays de la Région européenne de l'OMS a créé un Comité pour l'élimination de la rougeole. Le but en est la mise en place et la coordination de toutes les activités de contrôle, de surveillance, de prévention et l'amélioration de la couverture vaccinale (voir page 2).

L'ensemble des 52 pays de la Région européenne ont adopté entre-temps un programme à deux doses de vaccin contre la rougeole. La couverture varie entre 60% et 100% ; environ la moitié des pays communique une couverture de 95% pour la première dose. Mais, même avec un tel taux de 95%, des épidémies peuvent survenir. Par exemple, à nos portes, les Pays-Bas obtiennent une couverture vaccinale moyenne de 95%, mais recensaient en 1999-2000 plus de 3.200 cas de rougeole, parmi lesquels 3 décès. Cela paraît être la conséquence de poussées

aux endroits où la vaccination n'est pas optimale.

Récemment, en Belgique également, le décès d'un adulte, consécutif à une rougeole, a été enregistré.

Si nous voulons éliminer la rougeole pour 2010, chaque vaccinateur doit remplir la tâche que l'Europe et la planète attendent de lui. Dès que la rougeole sera éradiquée, la vaccination deviendra superflue.

Prof Pierre Van Damme, au nom du Comité de rédaction

Référence :

World Health Organization European Region. Strategic Plan for Measles and Congenital Rubella Infection in the European Region of WHO. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003.

Objectif OMS

Elimination de la rougeole

Le Bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé s'est fixé comme objectif, pour 2010, l'élimination de la rougeole dans la Région de son ressort.

L'objectif recherché est d'atteindre 95% de couverture vaccinale, aussi bien pour la première que pour la deuxième dose du vaccin contre la rougeole. Le plan prévoit également la mise en place de nouveaux systèmes de surveillance.

Incidence

On attribue annuellement à la rougeole près d'un million de décès dans le monde.

L'incidence de la maladie en Belgique de 1979 à 1980 et de 1982 à 2000, a été suivie par un Réseau de médecins vigies composé de 150 médecins représentatifs de l'ensemble des médecins généralistes belges et couvrant 1,5% de la population belge. Le diagnostic des cas était basé uniquement sur la clinique. L'incidence obtenue via ce système de surveillance était sous-estimée, mais constituait un indicateur utile de l'évolution annuelle de l'infection. L'incidence rapportée a décliné de 998 pour 100.000 en 1982 à 6 pour 100.000 en 1999 (tableau 1).

La surveillance via le Réseau a été considérée comme non pertinente dès 2000, en raison de l'incidence devenue trop faible (6 cas seulement déclarés en 1999).

Tableau 1: Incidence de la rougeole par 100.000 habitants en Belgique

	Incidence	95% IC
1995	105	89 - 120
1996	71	57 - 93
1997	38	28 - 49
1998	16	10 - 24
1999	6	3 - 11

Programme de vaccination

Le vaccin contre la rougeole est disponible sur le marché belge depuis 1975. La vaccination généralisée, par un vaccin rougeole - rubéole - oreillons, a été recommandée en 1982, à l'âge de 15 mois. Depuis 1994, l'administration d'une seconde dose à 11-12 ans est également recommandée.

En 2003, le Conseil Supérieur d'Hygiène a abaissé l'âge de la première dose à 12 mois, afin de pouvoir administrer ce vaccin simultanément au vaccin contre le méningocoque C. L'état vaccinal est contrôlé en médecine scolaire à l'âge de 5-6 ans et une vaccination de rattrapage est administrée si nécessaire.

Couverture vaccinale

Pour rencontrer l'objectif d'élimination fixé par l'OMS, il faut atteindre et maintenir une couverture vaccinale très élevée (au minimum de 95%) pour l'administration de 2 doses de vaccin antirougeoleux.

Qu'en est-il actuellement en Belgique ? Les données les plus récentes pour la Communauté flamande et Bruxelles sont celles de 1999 et 2000, issues d'études par grappes randomisées (tableau 2). En 2003, une nouvelle étude a été réalisée en Communauté française. On constate que la couverture vaccinale pour la première dose est inférieure à 90% dans les 3 Régions, ce qui est insuffisant pour atteindre un objectif d'élimination. La couverture pour la deuxième dose n'est pas disponible actuellement.

Un plan d'action national

Pour répondre aux recommandations de l'OMS, en 2003, un Comité pour l'élimination de la rougeole a été mis en place en Belgique. Les membres sont des représentants des Ministres ayant la santé dans leurs compétences (au niveau fédéral, des communautés et de la Région de Bruxelles), des représentants d'associations de pédiatres et de médecins généralistes, des virologues et des épidémiologistes. Le rôle du Comité est l'élaboration d'un plan national d'action et le suivi de son implantation.

Le plan a retenu l'année 2010 comme année opérationnelle pour l'élimination de la rougeole.

Lorsqu'on arrive à obtenir des couvertures vaccinales de l'ordre de 90%, les cas de rougeole deviennent plus rares, mais des épidémies locales restent possibles. La mise en place d'un système de surveillance adapté est nécessaire afin de suivre l'épidémiologie de la maladie.

Le plan a retenu deux approches : un réseau de surveillance par déclaration des cas et un système de suivi de la protection sérologique contre la maladie au sein de la population.

Surveillance par déclarations

Dans le contexte de l'éradication de la poliomyélite et de l'élimination de la rougeole en Europe, un système de surveillance des maladies rares de l'enfant est nécessaire en Belgique. Un

Tableau 2 : couverture vaccinale des enfants âgés de 18-24 mois en Belgique

V a c c i n R R O	Wallonie (2003) (n = 767)		Flandre (1999) (n = 1005)		Région de Bruxelles-Capitale (2000) - (n = 564)	
	%	95% IC	%	95% IC	%	95% IC
1 ^{ère} dose	82,5	79,7-85,4	83,4	80,3-86,5	74,5	70,1-78,9

projet a donc été mis en place et a démarré en octobre 2002, avec la surveillance de quatre maladies (poliomyélite, rougeole, rubéole et oreillons) par tous les pédiatres belges et, dans un premier temps, les médecins généralistes de la Région de Bruxelles. La participation à la surveillance est volontaire et environ 40% des médecins collaborent.

En 2003, le système a permis l'enregistrement de 26 cas. Dix-huit cas complémentaires ont été relevés via d'autres sources, comme les laboratoires et la déclaration, aux inspecteurs d'hygiène des Communautés, des cas survenus au sein d'écoles. Le nombre réel de cas de rougeole est considérablement plus important, du fait que seule une partie des médecins collaborent à la surveillance et que les déclarations en provenance des laboratoires et des écoles ne sont pas encore routinières (1). Le diagnostic est principalement clinique, seulement 7 cas (15,9%) ont été investigués en laboratoire.

Diagnostic de la rougeole : consensus européen 2002

Eruption généralisée de plus de 3 jours et fièvre supérieure à 38°C et un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, rhinite, taches de Koplik, conjonctivite.

Dans le cadre d'un objectif comme l'élimination d'une maladie, il est important que le système soit exhaustif, afin que chaque cas soit étudié et qu'un suivi soit rapidement assuré. Il importe donc d'inviter tous les médecins à participer activement à la surveillance, et dans une phase ultérieure, d'inclure tous les médecins généralistes dans le système.

Elimination : l'absence d'une maladie infectieuse (moins d'un cas pour 100.000) dans un territoire bien circonscrit, par exemple la Belgique.

Eradication : la disparition planétaire d'une maladie infectieuse.

■ Surveillance par sérologie

Pour prévenir la survenue d'épidémies, il est essentiel de détecter l'accumulation d'individus susceptibles. Le système de déclaration des cas sous-estime généralement l'incidence d'une maladie, surtout lorsque certains cas sont asymptomatiques ou difficiles à diagnostiquer par la clinique. La surveillance épidémiologique par sérologie apporte un complément d'informations et permet l'application de modèles mathématiques de simulation, qui sont une aide à la décision.

La Belgique participe au programme *European Sero-Epidemiology Network 2 project* (ESEN 2). L'objectif de ce programme est de coordonner et d'harmoniser la surveillance épidémiologique de l'immunité vis-à-vis de diverses maladies infectieuses, dont la rougeole. Dans le cadre de la participation de la Belgique, une banque de sérums (3378 échantillons) a été constituée; cette banque est représentative de la population belge âgée de 1 à 65 ans et a été établie entre novembre 2001 et mars 2003. Pour les personnes de ≥ 18 ans, les échantillons ont été collectés parmi les donneurs de sang et pour les enfants de < 18 ans, les sérums ont été obtenus avec l'aide des laboratoires cliniques. Les résultats des sérologies rougeoleuses seront disponibles prochainement (2004).

■ Conclusions

Les Autorités de santé belges ont compris l'importance de mettre en place un plan concerté d'actions, en vue d'atteindre l'objectif fixé par l'OMS d'éliminer la rougeole de la Région européenne.

*Pr Patrick Goubau,
Président du Comité pour l'élimination
de la rougeole en Belgique*

Références :

1. T. Lernout. Surveillance van zeldzame aandoeningen bij kinderen in België.

Jaarverslag 2003. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Depot nummer D/2004/2505/10.

La collaboration de tous les médecins est essentielle pour atteindre un objectif aussi ambitieux que l'élimination ou l'éradication de la rougeole. Ce sont plus particulièrement les pédiatres, les médecins généralistes et scolaires dont la participation sera décisive, tant dans la surveillance de la maladie que dans l'obtention d'une couverture vaccinale supérieure à 95% pour les deux doses de vaccin RRO.

Rougeole

Couverture vaccinale dans quelques écoles anversoises

Une étude rétrospective en Flandre, parmi les enfants âgés de 18 à 24 mois (1999), montre une couverture vaccinale vis-à-vis du RRO atteignant seulement 83,4% (1). Il n'y a actuellement pas de données sur la couverture vaccinale à un âge plus avancé et encore moins sur le taux de vaccination avec la deuxième dose RRO.

Dans le cadre des mémoires de médecine à l'Université d'Anvers, la couverture vaccinale pour la rougeole a été étudiée auprès de 126 enfants de 6^e année primaire et de 105 enfants de 2^e année maternelle. Dans ce contexte, 3 écoles dépendantes du *Vrije Centrum voor Leerlingenbegeleiding 4* (VLCB4) de Berchem ont été choisies.

Les données ont été extraites du programme informatisé du VLCB4 et des dossiers individuels des élèves, tenus dans le Centre. Les parents étaient appelés pour plus d'informations lorsque les données de vaccination manquaient ou étaient incomplètes.

Chez les enfants de 6^e année, la première dose RRO avait été administrée avec certitude chez 110 (87,3%) des élèves. Six (4,8%) élèves n'étaient certainement pas vaccinés et pour 10 (7,9%) élèves, l'état vaccinal n'était pas connu. La couverture vaccinale pour la première dose RRO atteignait donc au moins 87,3% et au mieux 95,2%. Ces chiffres sont donc plus élevés que 83,4%, mais avec cette première dose, nous n'atteignons pas encore la couverture nécessaire de 97 à 98% nécessaire pour obtenir une immunisation effective de 95% de la population. Pour la deuxième dose, la couverture vaccinale était au minimum de 92,8% et au maximum de 95,2%. Les deux doses RRO étaient données avec certitude à 81,0% des élèves et 99,2% avaient reçu au moins une dose du vaccin.

Chez les enfants de 2^e maternelle, la couverture vaccinale pour la première dose RRO était au moins de 85,7% et au plus de 94,3%. Ici également, les chiffres sont donc plus élevés que 83,4%, mais encore trop bas pour atteindre le seuil d'efficacité de 95%. Il n'y avait pas de différences significatives de couverture vaccinale entre les filles et les garçons, ni entre les écoles.

Les résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison du petit groupe d'enfants de 6^e année primaire et de 2^e maternelle concernés ; ils doivent être confirmés par une étude à plus large échelle.

Depuis 2002, le vaccin RRO est administré à l'âge de 12 mois, simultanément au vaccin contre le méningocoque C. Cette adaptation du calendrier vaccinal pourrait améliorer la couverture vaccinale pour la première dose RRO.

Le Conseil Supérieur d'Hygiène étudie actuellement l'utilité d'abaisser l'âge de la deuxième dose RRO à 5-6 ans. Divers pays ont déjà adopté ce schéma afin de réduire le groupe d'enfants réceptifs à la maladie.

Le système de surveillance actuel par

un réseau de pédiatres et de médecins généralistes doit être développé et la déclaration obligatoire de la rougeole doit être étendue à tous les médecins.

Dr. S. Verstrepen (1, 2), Prof. Dr. P. Van Damme (1), Dr. M.E. Van Alsenoy (2)

*1. Vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, Univesiteit Antwerpen
2. Centrum voor Leerlingenbegeleiding 4, Antwerpen*

Références:

- (1) Vellinga A, Depoorter AM, Van Damme P. Vaccinatiegraad in Vlaanderen 1999. Epidemiologisch bulletin van de Vlaamse gemeenschap 2000; 32(4): 6-9.

Revue de la littérature

Vaccination contre la grippe chez les enfants asthmatiques

On ne peut aborder sans nuance l'indication de la vaccination contre la grippe pour tous les enfants asthmatiques.

Depuis quelques années, il y a une prise de position très claire d'instances d'avis en faveur de la vaccination annuelle contre la grippe de ces enfants (1, 2, 3). Très récemment, ces positions ont été confirmées (4, 5). Il est conseillé de vacciner principalement les jeunes enfants et les enfants atteints de certaines affections chroniques, dont l'asthme. En dépit de ces recommandations, on constate que jusqu'à présent, seul un petit groupe d'enfants reçoit le vaccin (6, 7).

■ Vaccin contre la grippe

En Belgique, seuls les vaccins inactivés contre l'influenza sont disponibles. Ce sont tous des vaccins trivalents dont la composition est établie annuellement par l'OMS sur base des souches virales isolées durant l'année précédente ; ils

comportent les antigènes de deux souches A et d'une souche B. Selon la méthode de préparation à partir du virus complet, on distingue deux formes : les vaccins «split» (Alfarix™, Fluvirin™, Mutagrip S™, Vaxigrip™) qui contiennent des particules fragmentées du virus et les vaccins «subunits» (Addigrip™, Influvac S™) qui contiennent uniquement des antigènes de surface purifiés. L'immunogénicité et la réactogénicité des deux types de vaccins sont pratiquement équivalentes. L'administration en est préférentiellement intramusculaire, mais peut aussi être sous-cutanée (à l'exception de l'Addigrip™). Ces vaccins ne sont pas enregistrés pour l'administration en dessous de l'âge de 6 mois.

L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et le Committee on Infectious Diseases (Redbook Committee) de l'Académie américaine de pédiatrie recommandent de vacciner tous les enfants entre 6 et 23 mois. Ils proposent également la vaccination des membres plus âgés de la famille ainsi que de toutes les personnes gardant des enfants de moins de 2 ans. La priorité aurait certainement dû être donnée à tous les enfants (à partir de 6 mois) ayant des affections à haut risque, dont les maladies respiratoires chroniques comme l'asthme et la mucoviscidose (4, 5).

Pour les enfants entre 6 mois et 9 ans (certaines sources mentionnent l'âge de 6 ans) qui n'ont jamais été vaccinés, deux doses sont proposées à 4 semaines d'intervalle. La recommandation d'administrer entre 6 et 35 mois des demi-doses (0,25 ml) n'est pas reprise dans tous les schémas; il n'a jamais été démontré de différences de risque et/ou de gravité d'effets indésirables en comparaison avec une dose complète.

L'administration est toujours déconseillée aux personnes qui ont une réaction anaphylactique établie aux oeufs, bien que cette attitude repose sur peu (ou pas) de base scientifique. Une

étude très bien documentée a montré qu'un protocole à deux doses avec un vaccin qui contenait moins de 1,2µg/mL de protéine d'oeuf est sûr pour les personnes ayant une anaphylaxie démontrée aux oeufs (8). Cet aspect sera abordé dans un prochain numéro de Vax Info.

Bien qu'il y ait très peu d'études à ce propos, il est généralement admis que l'administration simultanée de tout autre vaccin est autorisée, du moins en un autre site d'injection (3.)

L'efficacité et la sécurité du vaccin trivalent a été seulement étudiée dans un petit nombre d'études contrôlées et prospectives chez des enfants de différents âges, il est vrai avec des différences de méthodologie, et chez les jeunes enfants, avec des échantillons plutôt restreints (9). En résumé, on peut en retenir que le degré de protection s'accroît avec l'âge, avec de grandes variations principalement chez les enfants en dessous de 5 ans.

Une étude récente, randomisée en double aveugle avec groupe contrôle placebo, incluait environ 800 enfants entre 6 et 24 mois; elle n'a montré aucun effet indésirable sérieux dans le groupe qui était vacciné avec le vaccin trivalent (10). Une analyse rétrospective de plus de 250.000 enfants de moins de 18 ans, dont 9.000 enfants entre 6 et 23 mois, qui avaient reçu collectivement plus de 430.000 doses du vaccin trivalent n'a pu identifier aucun effet indésirable grave (11).

L'impact économique d'une vaccination généralisée des enfants est bien entendu dépendant du système de santé au sein duquel il est étudié (12).

Les vaccins contre l'influenza vivants atténués, confortables à l'usage et qui peuvent être administrés par voie nasale (spray ou gouttes), ne sont à ce jour pas enregistrés en Belgique. Ils ont été jusqu'à présent étudiés uniquement chez des personnes en bonne santé. Ils sont actuellement contre-indiqués chez les enfants de moins de 5 ans et chez les personnes présentant de l'asthme et/ou une hypersensibilité des voies respiratoires (4, 9).

■ Vaccination contre la grippe des enfants asthmatiques

Les études épidémiologiques confortent l'hypothèse que les infections respiratoires virales causent une morbidité respiratoire accrue chez les enfants identifiés comme asthmatiques. Les exacerbations asthmatiques avec recours augmenté aux médicaments et accroissement de consultations ambulatoires et d'hospitalisations sont, aussi bien dans l'étude rétrospective que prospective, corrélées avec les infections respiratoires virales (13, 14, 15, 16). La part relative des virus influenza n'y est pas toujours claire. Chez les jeunes enfants (< 2 ans), ce sont principalement le virus respiratoire syncytial et le parainfluenza qui sont responsables des problèmes aigus des voies respiratoires basses avec signes d'obstruction des voies respiratoires (17). Dans ce groupe d'âge, poser un diagnostic d'asthme n'est pas facile (18). Chez les enfants plus âgés, les rhinovirus sont clairement à l'avant-plan; l'apport des virus influenza dans le déclenchement d'accès d'asthme chez des enfants prédisposés est limité à moins de 10% (13). Bien qu'on suppose que les enfants atteints d'asthme modéré à grave rencontrent plus d'inconvénients suite à une infection à influenza que les enfants avec une forme plus légère d'asthme, cela n'a jamais été évalué dans la moindre étude de type prospectif (19).

Les gripes peuvent causer, pendant plusieurs jours, une dégradation aiguë de la fonction respiratoire chez des enfants asthmatiques (20). Chez les jeunes enfants, ce sont principalement les infections graves à influenza, avec nécessité d'hospitalisation et de ventilation, qui sont corrélées avec des accès récidivants de wheezing (21). Une étude chez les adultes montre qu'une hyperréactivité persistante des voies respiratoires est possible après une infection à influenza (22).

Jusqu'à présent, aucune étude n'a montré que la vaccination contre

l'influenza prévienne réellement les suites dommageables d'une grippe chez l'enfant asthmatique (23). Une étude rétrospective récente, qui examinait l'effet de la vaccination contre l'influenza sur la prévention des exacerbations d'asthme chez l'enfant, n'était pas concluante (7).

Quelques études ont évalué la sécurité sur le plan respiratoire du vaccin inactivé contre l'influenza chez l'enfant asthmatique. Les différences dans le design de ces études rendent les comparaisons difficiles. Une étude, avec groupe contrôle placebo, auprès de 700 enfants ayant un âge moyen de 9 ans, n'a pu montrer au cours d'un suivi de deux semaines aucune différence d'exacerbations asthmatiques après administration d'un vaccin versus placebo, même parmi les asthmatiques les plus graves (24). Même lors de l'administration d'un vaccin influenza pendant un accès aigu d'asthme chez des enfants sous traitement à la prednisone, on ne peut démontrer dans les 48 heures suivantes aucune différence dans les exacerbations asthmatiques, ni d'autres effets indésirables, en comparaison avec un groupe contrôle sans asthme et sans traitement corticoïde. Il n'y a pas davantage de différence dans la production d'anticorps entre les deux groupes (25). La constatation d'un risque accru d'exacerbations asthmatiques après vaccination dans une étude de cohorte rétrospective concernant un groupe de plusieurs dizaines de milliers d'enfants asthmatiques âgés de 1 à 6 ans, a été imputée à une stratification inadéquate selon la gravité de l'asthme (7). Dans un groupe d'enfants asthmatiques, on n'observe aucun accroissement de la réactivité bronchique dans les deux semaines suivant l'administration du vaccin inactivé contre l'influenza (26).

■ Conclusion

On peut conclure que les organisations qui font autorité conseillent la vaccination contre l'influenza non seulement à tous les enfants âgés de 6 à

23 mois, mais en priorité à tous les enfants de plus de 6 mois présentant des affections à haut risque, dont l'asthme. L'information jusqu'à présent à notre disposition dans la littérature est très pauvre pour étayer cette dernière proposition et fournit des données insuffisantes pour définir cet avis comme basé sur les preuves.

Il semble raisonnable de proposer la vaccination contre la grippe aux enfants à condition qu'un diagnostic d'asthme et le risque d'une détérioration respiratoire accrue suite à une infection par influenza soient posés. La gravité de l'asthme, reflétée par le besoin en médicaments, peut être utilisée comme critère de sélection, conjointement aux considérations socio-économiques.

*Dr M. Raes, pédiatre
Virga Jesseziekenhuis, Hasselt*

Références :

1. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. MMWR 1999; 48: 1-28
2. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. N Engl J Med 2001; 345: 1529-1536
3. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for influenza immunization of children. Pediatrics 2002; 110: 1246-1252.
4. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for influenza immunization of children. Pediatrics 2004; 113: 1441-1447
5. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. MMWR 2004; 53 (RR06): 1-40.
6. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Davis RL, Chen RT, Mullooly JP, Black SB, Bohlke K, Ward JI, Marcy MS, Okoro CA, Vaccine Safety Datalink Team. Influenza vaccination in children with asthma in Health Maintenance Organizations. Vaccine 2000; 18: 2288-2294
7. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, Mullooly JP, Black SB, Shinefeild HR, Bohlke K, Ward JI, Marcy SM, Vaccine Safety Datalink Team. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? J Pediatr 2001; 138: 306-310.
8. James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfeld LE, Schwartz HJ, Sampson HA, Windom HH, Machtinger SB, Lensing S. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. J Pediatr 1998; 133: 624-628.
9. Zangwill KM, Belshe RB. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 198-200.
10. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, Colborn DK, Kurs-Lasky M, Haralam MA, Byers CJ, Zoffel LM, Fabian IA, Bernard BS, Kerr JD. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children. JAMA 2003; 290: 1608-1616.
11. France EK, Glanz JM, Xu S. Safety of trivalent inactivated vaccine among children: a population-based study. Presented to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) October 17, 2002.
12. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. Pediatrics 2000; 106: 973-976.
13. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs LK, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DAJ, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. BMJ 1995; 310: 1225-1229.
14. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Campbell MJ, Josephs LK, Cunningham A, Robinson BS, Myint SH, Ward ME, Tyrrell DAJ, Holgate ST. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 654-660.
15. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, Black S, Shinefield H, Fukuda K. Influenza and the rates of hospitalisation for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000; 34: 232-239.
16. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. J Pediatr 2000; 137: 856-864.
17. Glezen WP. Diagnosis of viral respiratory illness. In: Chernick V, Kendig EL Jr, eds. Disorders of the Respiratory Tract in Children, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1990, 393.
18. Bush A. Chronic cough and/or wheezing in infants and children less than 5 years old: diagnostic approaches. In: Naspitz CK, Szefer SJ, Tinkelman DG, Warner JO, eds. Textbook of Pediatric Asthma, 1th edn. London: M Dunitz, 2001, 99-120.
19. Hayden GF, Frayha , Kattan H, Mogarri I. Structured guidelines for the use of influenza vaccine among children with chronic pulmonary disorders. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 895-899.
20. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV1 in asthmatic children. Chest 1991; 100: 1235-1238.
21. Eriksson M, Bennet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. Pediatr Allergy Immunol 2000; 11: 193-197.
22. Laitinen LA, Elkin RB, Empey DW, Jacobs L, Mills J, Nadel JA. Bronchial hyperresponsiveness in normal subjects during attenuated influenza virus infection. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 358-361.
23. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, 2.
24. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. N Engl J Med 2001; 345: 1529-1536.
25. Park LC, Frank AL, Sullivan M, Jindal P, Baxters BD. Influenza vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. Pediatrics 1996; 98: 196-200.
26. de Jongste JC, Degenhart HJ, Neijens HJ, Duiverman EJ, Raatgeep HC, Kerrebijn KF. Bronchial responsiveness and leucocyte reactivity after influenza vaccine in asthmatic patients. Eur J Respir Dis 1984; 65: 196-200.

Questions/réponses

Vaccination et système immunitaire (première partie)

Le nombre de vaccins administrés aux nourrissons et aux jeunes enfants s'accroît continuellement. Il n'est dès lors pas surprenant que les parents s'interrogent sur la pertinence et la sécurité de l'administration de tous ces vaccins à leurs enfants.

Le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* type b a été introduit en 1994 dans le calendrier de vaccination belge, suivi par le vaccin contre l'hépatite B, recommandé en 1996 à tous les nourrissons, selon un schéma à 3 doses. La conséquence aurait pu en être un nombre accru d'injections; cette évolution a heureusement été évitée par l'introduction des formes combinées incluant un nombre croissant de vaccins. Actuellement, les nourrissons sont vaccinés contre 6 maladies différentes au moyen d'un vaccin hexava-

lent administré aux âges de 2, 3, 4 et 15 mois. Les vaccins hexavalents comportent, à côté de la triade classique constituée de l'anatoxine diphtérique (D), de l'anatoxine tétanique (T) et du vaccin pertussis acellulaire (Pa), le vaccin tué contre la poliomyélite (Salk, IPV), le vaccin contre l'hépatite B et celui contre l'*Haemophilus influenzae* type b. Le dernier vaccin ajouté au calendrier belge de vaccination est le vaccin conjugué contre le méningocoque C, qui est administré à l'âge de 1 an. Il n'est pas exclu que, dans un proche avenir, plus de vaccins encore soient proposés aux nourrissons et aux jeunes enfants. Les vaccins contre le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et le virus de l'herpès zoster (varicelle, zona) sont déjà sur le marché; des vaccins contre le Rotavirus et le virus respiratoire syncytial (RSV) sont déjà à un stade avancé de leur développement.

Il n'est dès lors pas surprenant que les parents s'interrogent sur la pertinence et la sécurité de l'administration de tous ces vaccins à leurs jeunes enfants. Citons quelques questions, parmi les plus souvent posées, qui traduisent ce souci: «est-il vraiment bon d'injecter à un nourrisson ou un jeune enfant toutes ces substances étrangères?» ou «est-ce que le système immunitaire d'un nourrisson a une maturité suffisante pour supporter une exposition à tous ces antigènes étrangers à son organisme?» et «ne vaccine-t-on pas trop?», question associée à «n'est-il pas préférable que les enfants fassent quelques maladies d'enfants, plutôt que d'être vaccinés contre elles»; enfin, «tous ces vaccins ne sont-ils pas la cause du nombre croissant de cas d'asthme et d'eczéma?».

Quelle est la maturité du système immunitaire du nourrisson ?

Le nombre de récepteurs des cellules B et T dont dispose un homme est estimé à respectivement 10^{14} et 10^{18} . La plus grande partie de ces divers récepteurs est déjà présente à la naissance, de sorte qu'un nouveau-né a la possibilité de réagir contre la plupart des antigènes auxquels il est confronté.

L'efficacité de la réponse immunitaire du nouveau-né est illustrée par l'effet protecteur de la vaccination contre l'hépatite B administrée dès le premier jour de vie aux enfants de mères porteuses chroniques du VHB. Durant sa première année de vie, un nourrisson bénéficie également de la protection passive des anticorps maternels reçus via la circulation trans-placentaire et l'allaitement. Au fur et à mesure du temps et des rencontres avec toujours plus de nouveaux antigènes microbiens, son répertoire immunitaire se développe. Il existe certes une série de différences qualitatives et quantitatives entre le système immunitaire du jeune enfant et de l'adulte. Une différence majeure est l'impossibilité pour un enfant de moins de 2 ans de réagir adéquatement à des antigènes polysaccharidiques. Ces antigènes B ne font pas intervenir les cellules T et éveillent sans problème une bonne réponse d'anticorps chez les enfants plus âgés et les adultes, contrairement à ce qui se passe chez des très jeunes enfants (< 2 ans). Cette incapacité des nourrissons et des bébés est responsable de leur susceptibilité élevée vis-à-vis des infections dues aux bactéries porteuses d'une enveloppe de polysaccharides, comme *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*. Cette immaturité, dont le mécanisme sous-jacent n'est pas encore bien connu, explique aussi que les jeunes enfants réagissent peu aux vaccins polysaccharidiques contre les bactéries précitées. On peut abolir ce déficit en couplant l'antigène polysaccharidique à une autre molécule, par exemple une protéine très immunogène comme l'anatoxine tétanique, afin que les lymphocytes T, qui reconnaissent le fragment d'anatoxine tétanique, stimulent des lymphocytes B qui produiront les anticorps contre la partie polysaccharidique. Cette voie ingénieuse a permis de faire d'un antigène polysaccharidique un antigène dépendant des cellules T et ainsi d'offrir une protection aux nourrissons et jeunes enfants contre *Haemophilus influenzae*

type b ou *Neisseria meningitidis* type C. La crainte que le système immunitaire d'un nourrisson soit amené à l'épuisement du fait de l'administration de quelques vaccins est non fondée. La capacité de réserve du système immunitaire est gigantesque et selon quelques estimations chiffrées, l'administration actuelle de 11 vaccins n'occuperait qu'un millième (0,1%) de cette capacité théorique. Les lymphocytes B et T, principales cellules responsables d'une réponse immunitaire spécifique à un antigène, sont constamment produits, respectivement par la moëlle osseuse et le thymus, si bien qu'un épuisement du système immunitaire ne survient jamais.

Le système immunitaire d'un jeune enfant n'est-il pas surchargé par les nombreux vaccins qui lui sont actuellement proposés ?

L'accroissement du nombre de vaccins que les nourrissons et les jeunes enfants reçoivent et qui est source de soucis pour certains parents n'est qu'une apparence, et même une perception fautive d'un point de vue immunologique. Si l'on vaccine en effet contre un plus grand nombre d'affections, le nombre d'antigènes a lui diminué, puisque la composition des vaccins a été considérablement modifiée au cours des dernières années; l'amélioration est telle que le nombre d'antigènes auxquels le jeune enfant est confronté a été divisé par plus de 20. Ceci est illustré clairement par le tableau qui montre comment durant le 20^e siècle, le nombre de protéines immunogènes (antigènes) augmente initialement de quelques centaines à plus de 3.000, pour s'établir actuellement à une cinquantaine environ. D'un seul coup d'œil, on peut se rendre compte que l'arrêt de la vaccination systématique contre la variole et la récente substitution du vaccin contre la coqueluche à cellules entières (Pw) par le vaccin acellulaire (Pa) a réduit l'exposition aux substances «étrangères» de plus de 3.200 antigènes. Les vaccins qui sont actuellement utilisés se distinguent par leur pureté et renferment des com-

Evolution du nombre d'antigènes, de protéines et de polysaccharides dans les vaccins de 1900 à nos jours (tableau adapté de Offit et al.)

1900		1960		1980		2004	
Vaccin	Antigènes	Vaccin	Antigènes	Vaccin	Antigènes	Vaccin	Antigènes
Variole	~200	Variole	~200	Diphtérie	1	Diphtérie	1
		Diphtérie	1	Tétanos	1	Tétanos	1
		Tétanos	1	Coqueluche*	~3000	Coqueluche**	2 ou 3
		Coqueluche*	~3000	Polio	15	Polio	15
		Polio	15	Rougeole	10	Rougeole	10
				Oreillons	9	Oreillons	9
				Rubéole	5	Rubéole	5
						Hib***	2
						Hépatite B	1
						MenC****	2
Total	~200	Total	~3217	Total	~3041	Total	48-49

* Vaccin contre la coqueluche à base de cellules entières
 ** Vaccin contre la coqueluche à base de 2 ou 3 protéines purifiées
 *** Hib: Vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* type b
 **** MenC : Vaccin conjugué contre le Méningocoque de type C

posants bien définis avec une charge antigénique limitée. Ainsi, le vaccin contre l'hépatite B contient uniquement une protéine recombinante, en l'occurrence l'antigène de surface du virus ; le vaccin contre la poliomyélite comporte une quinzaine de protéines virales. Alors qu'une protection adéquate est offerte contre un nombre toujours croissant d'agents infectieux, le système immunitaire du jeune enfant n'a jamais été aussi peu surchargé qu'actuellement. L'idée que la vaccination puisse conduire à une surcharge du système immunitaire est donc moins que jamais fondée. Les enfants qui ont été adéquatement vaccinés n'ont pas plus de risques de faire des infections courantes que les enfants non vaccinés. Au contraire, ces enfants bien vaccinés sont protégés contre la morbidité importante et les séquelles liées aux infections dues à *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, aux virus de la poliomyélite, de l'hépatite B, de la rougeole, de la rubéole et des oreillons. Une vaccination précoce contre certaines infections protège l'enfant contre des infections dont la gravité et

la morbidité s'accroissent à un âge plus tardif (p.e. la rougeole et l'hépatite B).

Isabel Leroux-Roels (1),
 Corinne Vandermeulen (2),
 Geert Leroux-Roels (1)

(1) Centrum voor Vaccinologie - UGent en UZGent, (2) Dienst Jeugdgezondheidszorg - K. U. Leuven

Références :

- Vandermeulen C. Zijn vaccins gevaarlijk of niet ? Patient Care 2002; 25(9): 12-20
- Offit PA, Quarles J, Gerber M, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, Gellin BG, Landry S. Addressing parent's concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system. Pediatrics 2002;109:124-129.
- Kemp A, Bjorkstén B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. Pediatr Allergy Immunol 2003;14:74-80

Communiqué

La présence de petites particules de caoutchouc a été rapportée occasionnellement lors de l'usage du Bioset d'Infanrix hexa™. Lors de la reconstitution du vaccin, il arrive dans de rares cas que la pointe de l'aiguille d'injection libère un petit morceau du bouchon en caoutchouc, qui reste alors dans le flacon. Un examen attentif a montré qu'il est hautement improbable que ce fragment (macroscopique) soit aspiré à travers l'aiguille; il n'y a donc aucun danger pour la santé. Cet incident survient lorsque le vaccin est sorti du frigo immédiatement avant reconstitution et que le caoutchouc est encore froid. L'expérience a montré que le problème est minimalisé lorsque le flacon a pu atteindre la température de la pièce (22 à 28°C) avant que l'aiguille ne soit fixée. Il est donc recommandé de maintenir le vaccin à cette température pendant 5 minutes minimum avant la fixation de l'aiguille sur le bouchon du flacon et la reconstitution du vaccin.

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.

Avec le soutien de GlaxoSmithKline.

- Warner JO. The hygiene hypothesis – Editorial. Pediatr Allergy Immunol 2003;14:145-146.

- Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. New Engl J Med 2001;345:1331-1335.