



Encéphalite à tiques

Une infection en extension ?

Selon l'ECDC, l'encéphalite à tiques devient un problème de santé publique préoccupant.

L'encéphalite à tiques (« Tick-borne encephalitis » ou TBE), également dénommée FSME (*Frühsommer Meningo-enzephalitis*) est une infection rencontrée dans certaines régions où coexistent un réservoir d'hôtes réceptifs, les vecteurs que sont les tiques et l'agent pathogène.

Celui-ci est un virus de la famille des *Flaviviridae* ; trois sous-types se partagent la planète :

- le sous-type occidental ou européen qui est endémique en Europe occidentale, centrale, de l'Est et du Nord
- le sous-type sibérien, rencontré en Europe de l'Est, en Russie et dans le nord de l'Asie
- le sous-type extrême-oriental, endémique dans l'Est de la Russie et dans certaines parties de la Chine et du Japon.

Les principaux vecteurs du virus de la TBE en Europe sont des tiques de la famille des *Ixodidae*, principalement *Ixodes ricinus* (dans toute l'Europe) et *Ixodes persulcatus* (dans les Etats baltes, la Russie et la Sibérie). Le réservoir animal du virus est constitué principalement par des petits rongeurs. Par ailleurs, les tiques parasitent diverses espèces de mammifères sauvages (sangliers, renards, cervidés, lièvres, etc) et domestiqués (chats, chiens, chèvres, etc).

Sommaire Sommaire

Encéphalite à tiques p. 1 - 3 ► *Une infection en extension ?*

Tiques p. 3 ► *La maladie de Lyme*

Rotavirus p. 4 - 5 ► *Réduction des hospitalisations grâce à la vaccination*

Vaccination HPV p. 6 - 8 ► *Données récentes*

Vacciner... p. 8 - 10 ► *Ou ne pas vacciner ?*

Epidémiologie

Selon l'ECDC, chaque année, des milliers de cas de maladies neuroinvasives surviennent chez des humains en Europe et cette infection devient un problème de santé publique préoccupant, notamment en raison de la propension des populations aux déplacements.

L'ECDC a procédé à une récolte de données épidémiologiques, par diverses méthodes, pour la période 2000-2010. Le nombre total de cas rapportés dans les 27 Etats de l'Union européenne et les 3 Etats de l'Association européenne de libre échange était de 17.741 (sous-rapportage probable). Un quart des cas étaient recensés en République Tchèque, 15% en Lituanie, 11% en Lettonie et en Allemagne et 10% en Slovénie. Les hommes sont plus souvent concernés que les femmes et la fréquence de l'infection s'accroît avec l'âge. La majorité des cas rapportés sont survenus entre les mois de juillet et d'octobre. Aucun cas autochtone n'a été signalé en Belgique, où la maladie n'est pas endémique en dépit de conditions climatiques et environnementales propices. Dix-huit pays ont un système de surveillance et 16 ont institué une déclaration obligatoire des cas. En

Belgique, la surveillance repose sur la déclaration volontaire via le système des médecins vigies.

Au cours des dernières décennies, on a constaté non seulement un accroissement du nombre de cas, mais aussi une extension géographique des régions endémiques vers le nord de l'Europe et des altitudes plus élevées ; de nouveaux foyers sont apparus.

Une cartographie des régions endémiques peut être consultée sur le site de l'Institut de Médecine Tropicale (<http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/FSME%20kaart.pdf>) et sur le site zeken.de <http://www.zecken.de/index.php?id=502>.

Ces régions européennes sont situées en Autriche, Suisse, dans le sud de l'Allemagne, en Hongrie, République tchèque, Slovaquie, Pologne, Slovénie, Serbie, Albanie, Russie, Biélorussie, Ukraine, Bulgarie, Roumanie, Suède, Danemark, Lituanie, Lettonie, Estonie.

Les raisons de l'extension de la maladie semblent multiples : changements climatiques et socio-économiques, reforestation, modification de la structure de l'habitat et de la composition de la faune sauvage (par exemple l'accroissement des populations de cervidés). En outre, un intérêt plus marqué des scientifiques a contribué à une augmentation des diagnostics et des déclarations.

■ Clinique

Deux tiers environ des infections chez l'homme sont asymptomatiques. Classiquement, lorsqu'elle survient, la maladie se déroule en deux phases. La première est associée à des signes non spécifiques comme de la fièvre, une fatigue, des céphalées, des courbatures, des nausées... Après un intervalle asymptomatique, la seconde phase est caractérisée par une atteinte du système nerveux central (méningite, encéphalite, méningoencéphalite, avec paralysies). Le sous-type occidental du virus est généralement associé à des affections modérées, à un taux de mortalité de 0,5 à 2% et de séquelles neurologiques de 10% environ, tandis que le sous-type extrême-oriental est plutôt de décours monophasique et associé à une mortalité (20%) et une fréquence de séquelles plus élevées. Le diagnostic repose sur une confirmation de laboratoire : dosage des anticorps spécifiques anti-TBE dans le sérum ou le liquide cébrospinal. Il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection.

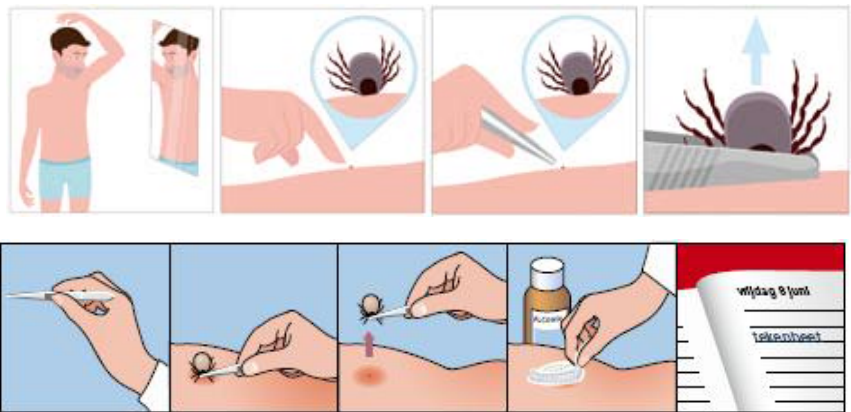
■ Prévention

La prévention concerne les promeneurs, randonneurs (à pied ou en vélo), campeurs, mouvements de jeunesse (scouts...), spéléologues, etc qui se rendent en zone rurale ou forestière dans une région endémique. Le risque est saisonnier, présent du printemps (avril) à l'automne (octobre). Le risque est limité : on estime qu'une tique sur 20 à 1000 (selon région, saison, etc) est contaminée par le virus. Les formes cliniques surviendraient pour 1 piqûre contaminante sur 100. Comme le virus est présent dans les glandes salivaires de la tique, l'infection peut être transmise dès le moment de la piqûre ; après son arrivée sur la peau, la tique peut cependant attendre plusieurs heures avant de choisir le lieu de sa piqûre. La plupart des morsures de tiques passent inaperçues, parce que la tique injecte un produit anesthésiant à l'endroit de la morsure.

La prévention repose sur les mesures de protection contre les tiques d'une part, sur la vaccination d'autre part.

Les mesures de protection contre les tiques

- Porter des bottines de marche bien fermées, des pantalons longs avec les chaussettes tirées au-dessus des jambes du pantalon ; dans la végétation haute, porter une chemise ou un polo à longues manches, fermé au cou.
- Chaque jour, après des activités dans les bois ou les broussailles, inspecter ⇨



Vaccination

La vaccination (FSME-IMMUN™ – disponible en pharmacie – : 0,5 ml pour les adultes (34,5 €) ou 0,25 ml Junior (29,64 €) à partir de 1 et jusqu'à 15 ans). Le vaccin est remboursé par la plupart des mutualités dans le cadre de l'assurance complémentaire, sur présentation d'une pièce justificative de la pharmacie. Il est administré selon un schéma de 3 injections intramusculaires, avec un intervalle de 1 à 3 mois entre les 2 premières injections ; la 3^{ème} dose est donnée 5 à 12 mois plus tard. Un taux de protection de 90-95 % est obtenu 2 semaines après la deuxième injection (soit au plus tôt à partir du jour 42). Une vaccination de rappel, en cas de nouveau voyage à risque, doit être administrée après 3 ans (puis tous les 5 ans, sauf chez les personnes de 60 ans et plus, pour lesquelles le délai reste de 3 ans). Si le délai après le dernier rappel dépasse 8 à 10 ans, il est préférable de refaire une vaccination complète.

systématiquement toute la surface du corps pour rechercher les tiques. Celles-ci affectionnent les plis et zones poilues.

- Enlever les tiques en les prenant aussi près que possible de la peau, avec une pince plate, lentement, sans mouvement brusque.
- Appliquer des insectifuges sur la peau, à base de DEET ou d'icaridine. La protection est limitée aux endroits d'application du produit et la durée d'action à quelques heures tout au plus. On peut aussi appliquer un spray à la perméthrine sur les vêtements.

Dans les cas urgents, on peut recourir à un schéma vaccinal accéléré : deux injections aux jours 1 et 14 (la troisième injection ayant lieu après 5-12 mois). Une injection unique assure une protection insuffisante (50-75 % après 4 semaines). Il faudra donc toujours administrer, avant le départ vers une région à risque, au moins deux doses.

Prof A. Van Gompel
Dr. P. Trefois

Références :

- Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Technical report. ECDC. www.ecdc.europa.eu
- Conseils de santé pour voyageurs : édition destinée au corps médical. Medasso 2012-2013. <http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/fmedasso9.pdf>
- Tick-borne encephalitis virus vaccines. P. N Barrett, D Portsmouth, H.J. Ehrlich chapter 34 – in Vaccines, 6th Edition By S. A. Plotkin, W. Orenstein and P.A. Offit. Elsevier Inc., 2013

Situation en Autriche

Avant l'introduction de la vaccination, en 1980, le nombre d'hospitalisations pour encéphalite à tiques atteignait annuellement 300 à 700. Actuellement, une couverture vaccinale de près de 85% de la population a permis une baisse considérable de l'incidence de la maladie, dont on ne recense plus que 50 à 100 cas par an. Par contre, l'incidence dans la population non vaccinée est restée identique à celle de la période précédant l'introduction de la vaccination, ce qui indique que la circulation du virus dans la nature n'est pas interrompue.

Tiques

La maladie de Lyme

La maladie de Lyme est transmise par la morsure de tiques infectées. Elle est causée par la bactérie *Borrelia burgdorferi*, qui infecte des mammifères (petits rongeurs, etc) et des oiseaux. C'est la maladie transmise via un vecteur la plus commune en Europe.

Toutes les personnes mordues par une tique infectée ne contractent pas la maladie de Lyme. Généralement, la tique doit être présente depuis au moins 12 à 24 heures. Ceci explique l'importance de retirer la tique aussi vite que possible.

Symptomatologie

La maladie se déclare chez environ 1 à 3% des personnes piquées par une tique infectée. Un rash en anneau (érythème migrant), centré sur la piqûre, survient chez 60% des personnes infectées.

Après quelques jours, un syndrome grippal avec fièvre, maux de tête, courbature et fatigue peut survenir. A ce stade, on traite la maladie par antibiothérapie.

Généralement, la maladie a une évolution bénigne. Parfois des complications surviennent et peuvent conduire à une forme chronique de la maladie de Lyme associée à des lésions cutanées, neurologiques et articulaires (arthrite chronique).

Aucun vaccin n'est actuellement disponible pour prévenir cette infection.

Epidémiologie

Les tiques infectées par *Borrelia burgdorferi* se rencontrent partout en Belgique, mais principalement dans les provinces de Luxembourg, du Limbourg et du Brabant flamand.

Les données du Centre de référence pour le *Borrelia burgdorferi* montrent que près de 500 personnes sont infectées annuellement. L'incidence nationale en 2011 était de 5,15 pour 10.000 habitants, ce qui représente une augmentation de 9,35% par rapport à 2010. Dans les provinces de Luxembourg et du Brabant flamand, cette incidence a cru de 34,8%.

Durant la période 2008-2009, l'incidence des consultations pour morsures de tiques était de 18,65 pour 10.000 habitants, sans différence entre la Flandre et la Wallonie. Les incidences les plus élevées ont été mesurées dans les provinces de Luxembourg (49,34) et du Limbourg (43,71). Les groupes d'âge les plus concernés par les piqûres de tiques étaient les 5-14 ans, 55-64 ans et 70-79 ans.

Durant la même période 2008-2009, l'incidence des consultations pour érythème migrant était de 9,02 pour 10.000. Le gradient est-ouest était reproduit, comme pour les morsures de tiques, avec des incidences plus élevées dans les provinces du Limbourg et de Luxembourg.

Ces chiffres n'ont pas augmenté par

rapport à ceux de la période 2003-2004. Dans les pays voisins, il y a par contre une augmentation des cas de morsures de tiques et de maladie de Lyme.

Une étude en Allemagne a montré que l'incidence de la maladie de Lyme a plus que doublé ces dernières années (passant de 17,8 pour 100.000 habitants en 2002 à 37,3 pour 100.000 en 2006). Cette situation est également constatée aux Pays-Bas, avec une forte augmentation du nombre de consultations de médecine générale pour morsure de tiques ou érythème migrant.

En 1994, l'incidence des consultations pour morsures de tiques était de 191 pour 100.000 personnes alors qu'en 2009, ce chiffre passait à 564 pour 100.000. L'incidence des consultations pour érythème migrant passait de 39 pour 100.000 en 1994 à 134 pour 100.000 en 2009.

Au vu de ces chiffres, on peut conclure que la Belgique est provisoirement épargnée.

Références :

- Vanthomme K, Nathalie Bossuyt N., Nicole Boffin N & Van Casteren V. Epidémiologie van de ziekte van Lyme vastgesteld door huisartsen in 2008 en 2009. Vlaams Infectieziektenbulletin, 2011, 1.
- www.zorg-en-gezondheid.be/teken.aspx
- www.wiv-isp.be/epidemiologie/epinl/plabnl/info_lyme.htm
- https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/borrelia_burgdorferi_lyme_disease/Rapporten/Forms/AllItems.aspx
- www.infectieziektenbulletin.be/default-Subsite.aspx?id=27904#.UUXMY4WJ-WMJ%20http://meduni09.edis.at/eucalb/cms_15/index.php

Rotavirus

Réduction des hospitalisations grâce à la vaccination

La vaccination contre le rotavirus est une approche efficace pour prévenir les hospitalisations de jeunes enfants liées à une gastroentérite. Cette constatation ressort d'une étude menée dans 39 hôpitaux belges.

Le rotavirus est la cause principale des gastroentérites aiguës graves chez les nourrissons et les jeunes enfants. Presque tous les enfants font au moins un épisode infectieux avant l'âge de 5 ans, avec un pic d'incidence entre 4 et 23 mois.

Dans les pays occidentaux, la gastroentérite à rotavirus (RVGE) s'avère rarement mortelle, mais elle est bien une cause importante d'hospitalisation des jeunes enfants. Durant la période de 2000 à 2006, avant que les vaccins soient disponibles, on estime qu'il y avait en Belgique 5.600 enfants âgés de moins de 7 ans annuellement admis en hôpital, ainsi que 26.800 consultations en ambulatoire, en raison de gastroentérites à rotavirus. Parmi les enfants hospitalisés, près de 50% avaient moins de 1 an et 38% entre 1 et 2 ans.

On dispose actuellement de deux vaccins à administration orale : le Rotarix™, un vaccin monovalent humain (schéma en 2 doses, à 8 et 12 semaines) et le Rotateq™, un vaccin pentavalent humain/animal (schéma en 3 doses, à 8, 12 et 16 semaines). Diverses études cliniques à grande échelle ont montré que les deux vaccins ont une très grande efficacité pour prévenir les gastroentérites aiguës à rotavirus.

La Belgique était, en octobre 2006, un des premiers pays européens à inclure la vaccination contre le rotavirus dans le calendrier vaccinal recommandé pour les nourrissons. Depuis novembre 2006, les vaccins sont partiellement remboursés par l'INAMI.

Dès 2008, le contexte en Belgique était dès lors favorable pour étudier dans quelle mesure l'efficacité constatée dans les études cliniques se traduisait en efficacité sur le terrain. La couverture vaccinale avait en effet rapidement augmenté en quelques années ; elle se stabilise actuellement au dessus de 90%.

Etude sur base de données hospitalières

Trente neuf hôpitaux comportant un département de pédiatrie (sélectionnés de manière randomisée) ont pris part à cette étude cas-contrôle multicentrique, prospective. Ils représentent environ un tiers des tous les départements de pédiatrie, avec 1.037 des 2.787 lits pédiatriques.

Ce sont au total 4.742 enfants atteints de gastroentérite qui ont été inclus dans l'étude entre février 2008 et juin 2010. Parmi ces enfants, 16% étaient positifs pour le rotavirus, sur base d'un test rapide sur échantillon de selles (n=4.138). In fine, 215 enfants hospitalisés avec une gastroentérite diagnostiquée par PCR ont été retenus pour les analyses. Ont été également inclus 276 contrôles du même âge, qui étaient admis dans le même hôpital ou qui étaient soignés en ambulatoire pour d'autres raisons.

Tous les enfants avaient 14 semaines ou plus et étaient nés après le 1^{er} octobre 2006, donc suffisamment âgés pour avoir été vaccinés contre le rotavirus en bénéficiant des conditions de remboursement.

Parmi les enfants admis avec une gastroentérite à rotavirus, 48% avaient reçu au moins une dose de vaccin ;

dans le groupe contrôle, ce pourcentage atteignait 91%.

La vaccination avait été effectuée dans 92% des cas avec le vaccin monovalent.

Le recours au PCR sur échantillon de selles ne se limitait pas à prouver la présence de rotavirus. Le génotype du rotavirus était déterminé et une éventuelle co-infection par adénovirus, astrovirus et/ou norovirus détectée. Chez 52% (n=111) des cas confirmés par PCR, le génotype G2P[4] était impliqué, chez 4% (n=52) le G1P[8], chez 9% (n=20) le G4P[8], chez 7% (n=16) le G3P[8] et chez 5% (n=11) le G9P[8].

Dans 25% des cas confirmés par PCR, on constatait une co-infection par adénovirus, astrovirus et/ou norovirus.

Efficacité du vaccin

Pour mesurer l'efficacité du vaccin sur la prévention d'une hospitalisation pour gastroentérite à rotavirus, deux groupes ont été comparés lors de l'analyse primaire :

- d'une part les enfants atteints de gastroentérite complètement vaccinés (avec 2 doses du vaccin monovalent n=70) et les non vaccinés (n=90)
 - d'autre part les enfants du groupe contrôle complètement vaccinés (avec 2 doses du vaccin monovalent n=179) et les non vaccinés (n=19).
- L'efficacité de deux doses du vaccin monovalent atteignait 90% (IC 81 à 95%).
 - Chez les enfants entre 3 et 11 mois, elle était de 91% (IC 75 à 97%), chez ceux ≥ 12 mois de 90% (IC 76 à 96%).
 - Chez les enfants présentant une gastroentérite grave (≥ 11 sur l'échelle de Vesikari), l'efficacité était de 91% (IC 80 à 96%).
 - L'analyse de l'efficacité pour au moins une dose de vaccin était de 91% (IC 82 à 95%) pour les deux vaccins.

• L'efficacité de deux doses de vaccin monovalent change peu dans les sous-analyses effectuées selon le type de génotypes ou la présence d'une co-infection.

- L'efficacité atteignait 95% (IC 78 à 99%) contre le génotype G1P[8] et 85% (IC 64 à 94%) contre le G2P[4]. Une telle protection croisée est importante en raison du grand nombre de souches de rotavirus.
- L'efficacité de la vaccination était de 86% (IC 52 à 96%) dans le cas d'une co-infection avec au moins un des virus recherchés (adénovirus, astrovirus et/ou norovirus), contre 91% (IC 81 à 96%) en l'absence de co-infection.

L'efficacité du vaccin monovalent apparaît être légèrement supérieure à celle constatée dans des études auprès de populations plus pauvres au Salvador et au Brésil (diminution des hospitalisations de 76%) et au Malawi et en Afrique du Sud (61% d'épisodes de gastroentérites sévères en moins). Des études doivent en établir les causes : (sous)alimentation, allaitement au moment de la vaccination, conditions médicales sous-jacentes, différences de l'épidémiologie virale ?

Contrairement aux études menées en Amérique Latine et Centrale, cette étude ne montre pas de diminution de l'efficacité du vaccin durant la 2^{ème} année de vie : les résultats chez les enfants âgés de 3 à 11 mois et les enfants de plus de 12 mois sont comparables.

■ Que pouvons-nous déduire de ces résultats ?

Seuls 16% des hospitalisations pour gastroentérite sont actuellement attribuables au rotavirus (test rapide positif). Avant l'introduction de la vaccination, cette proportion était de 58%.

Ceci signifie que, grâce à la vaccination, avec une couverture vaccinale et une efficacité estimées à 90%, chaque année environ 4.600 enfants de moins de 7 ans ne doivent plus être hospitalisés. Ces données sont cohérentes avec la réduction du nombre de cas confirmés de gastro-entérite à rotavirus en Belgique depuis la vaccination.

Parmi les enfants entre 3 et 5 mois admis dans un des hôpitaux participant à l'étude, 6,6% présentaient une gastro-entérite à rotavirus. Ceci est comparable à la situation avant la vaccination dans d'autres pays européens et souligne **l'importance de vacciner les enfants dès 8 semaines** comme recommandé, sans retard.

■ Conclusion

Ces résultats montrent que le vaccin contre le rotavirus est très efficace pour prévenir les hospitalisations dues à cet agent infectieux, même en cas de haute prévalence du virus G2P[4] et de co-infection virale. On estime que la vaccination permet d'éviter, annuellement, une hospitalisation à 4.600 enfants âgés de moins de 7 ans.

Dr Koen Van Herck

Référence :

Braeckman et al, BMJ 2012;345:e4752 doi: 10.1136/bmj.e4752

Infections à rotavirus en crèches

Selon les données de Kind&Gezin, les crèches étaient, dans le passé, fréquemment confrontées à des infections à rotavirus. Depuis l'introduction du vaccin, il n'y a plus guère de cas signalés.

Vaccination HPV

Données récentes

Des données récentes compilées par l'ECDC¹ confirment que les vaccins contre les papillomavirus humains actuellement utilisés sont sûrs, bien tolérés et efficaces dans la prévention des infections persistantes, des lésions cancéreuses et précancéreuses liées aux sérotypes inclus. Ils confèrent aussi un certain degré de protection croisée contre d'autres sérotypes. L'ECDC insiste sur l'indispensable maintien des programmes de dépistage du cancer par frottis du col de l'utérus.

Deux vaccins contre les papillomavirus humains (HPV) ont été autorisés il y a quelques années déjà en Europe: le vaccin quadrivalent Gardasil[®] de Sanofi Pasteur MSD (Silgard[®] est aussi commercialisé dans certains pays par Merck Sharp & Dohme), et le vaccin bivalent Cervarix[®] de GlaxoSmithKline Biologicals). Ces deux vaccins sont inactivés. Leurs dossiers d'enregistrement montraient qu'ils ont un bon profil de sécurité et de protection contre les HPV à haut risque de types 16 et 18, qu'on estime responsables d'environ 73% des cas de cancer du col de l'utérus en Europe. Le vaccin quadrivalent protège en outre contre les HPV 6 et 11, qui causent la plupart des cas de verrues génitales. Dans les grands essais de phase III, ces deux vaccins ont démontré prévenir plus de 90% des lésions précancéreuses associées aux types 16 et 18, chez des

patientes non infectées préalablement par un de ces deux types d'HPV.

■ Efficacité et sécurité

Vaccins bi- et quadrivalent

Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2011² a évalué l'efficacité et la sécurité des vaccins (**bivalent et quadrivalent**) contre l'HPV, en se basant sur les études publiées jusqu'au 31 juillet 2009.

Sept essais contrôlés randomisés ont été sélectionnés. Le critère principal d'efficacité retenu était la prévention des lésions de haut grade du col utérin ou des adénocarcinomes ou des carcinomes in situ du col utérin. Les infections persistantes constituaient un indicateur intermédiaire.

Les sept essais ont inclus 44.142 femmes dans le monde. Les données recueillies ont confirmé que les vaccins sont sûrs, bien tolérés et efficaces pour la prévention des infections persistantes et des maladies du col utérin associées aux types d'HPV inclus dans les vaccins.

Vaccin bivalent

Par ailleurs, les résultats d'une étude menée au Japon et l'actualisation des résultats d'études en cours, portant sur le seul **vaccin bivalent** cette fois, ont été publiés en 2009, 2010 et 2012^{3 4 5 6 7}. Les résultats confirment l'**efficacité du vaccin** : celle-ci est de 100% vis-à-vis des lésions CIN3+ associées aux HPV 16 et 18 chez les vaccinées indemnes au départ d'infection à HPV (« HPV-naïves ») ; elle atteint 93% vis-à-vis des lésions CIN3+ chez les vaccinées « HPV-naïves », indépendamment du

type d'HPV présent dans la lésion et en incluant les lésions sans ADN d'HPV détecté. Les résultats démontrent une **protection croisée** plus particulièrement contre les HPV 33, 31, 45 et 51. Ainsi, l'efficacité du vaccin chez les vaccinées « HPV-naïves » était de 56,2% (IC 37,2 à 69,9) contre les lésions CIN2+ associées aux 12 types d'HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, et 68), non contenus dans le vaccin, en présence ou non d'une co-infection HPV-16/18, et de 91,4 (IC 65 à 99) vis-à-vis des lésions CIN3+.

Ces publications confirment aussi la sécurité du vaccin. Le recul des études était chez les jeunes femmes de 7,3 ans depuis l'administration du vaccin.

■ Incertitude

Il demeure une incertitude sur la durée d'une immunité efficace et sur l'éventuelle nécessité de rappels. Les données sur l'immunogénicité à long terme des vaccins montrent que dans la plupart des cas, les taux d'anticorps restent plusieurs fois plus élevés que suite à une infection naturelle, jusqu'à sept ans après la vaccination. Ces taux baissent rapidement dans les deux années suivant la vaccination, puis à un rythme plus lent par la suite. La poursuite des études sur l'efficacité à long terme et sur l'immunogénicité des vaccins est indispensable pour évaluer leur impact en santé publique.

■ Evaluations économiques

Plusieurs modèles complexes ont été produits pour évaluer le rapport coût/efficacité des deux vaccins. Ils sont fondés sur de nombreuses hypothèses, avec certaines données variables d'un pays à l'autre. La comparaison entre le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent a aussi des limites liées aux caractéristiques propres des deux vaccins. Ainsi, compte tenu des données sur la charge de morbidité des verrues ano-génitales, certains modèles estiment que le vaccin bivalent devrait coûter de

Vaccination contre l'HPV en Europe

Parmi les 29 pays de la Communauté européenne et de l'Espace économique européen, 22 ont émis des recommandations de vaccination contre l'HPV ; 19 ont mis en place un programme de vaccination généralisée contre l'HPV. Dix pays ont organisé une vaccination de rattrapage. Les âges de vaccination et les modalités d'organisation varient fortement d'un pays à l'autre. Seule l'Autriche a prévu la vaccination tant des jeunes filles que des garçons. Parmi les pays pour lesquels des données sont disponibles, on note, en 2010, des couvertures vaccinales très variables : environ 80% au Royaume-Uni et au Portugal ; entre 50 et 60% en Italie et au Danemark ; moins de 30% en France, au G-D de Luxembourg et en Norvège.

20 à 42 euros de moins que le vaccin quadrivalent, par dose, pour être tout aussi rentable. Par contre, ces modèles ne tiennent pas compte de l'impact potentiel sur l'incidence des cancers du col, des différences de protection croisée à long terme ou de durée de l'immunité induite par les vaccins. Des connaissances et recherches complémentaires devront valider à l'avenir ces comparaisons économiques.^{8 9 10}.

■ Vaccination des garçons et hommes jeunes

L'hypothèse d'inclure les garçons dans les programmes de vaccination généralisée est régulièrement évoquée. L'argument avancé en faveur de cette option est la prévention des maladies liées aux papillomavirus humains, comme les condylomes, les cancers anaux et buccaux. En outre, une vaccination universelle des garçons renforcerait l'impact de la vaccination des jeunes filles, par immunité de groupe (*herd immunity*). Les études menées reposent sur l'usage du vaccin quadrivalent ; elles sont récentes et les résultats encore limités. A ce stade, elles confirment une réponse immunitaire au vaccin globalement similaire - voire supérieure - à celle obtenue chez les jeunes filles ; la tolérance et la sécurité du vaccin sont bonnes^{11 12}. Une étude évaluant la protection vaccinale contre les condylomes acuminés et les néoplasies anales suggère un effet préventif, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs¹³. Parallèlement, des études socio-économiques ont été menées pour évaluer l'hypothèse d'une extension de la vaccination aux garçons ; elles ne semblent pas favorables à cette hypothèse. Cependant, leurs conclusions doivent être considérées avec prudence en raison des nombreuses incertitudes existantes (durée de protection du vaccin, interactions avec la couverture vaccinale des jeunes filles, incidence précise de la morbidité liée aux infections à HPV chez l'homme, etc). Des études devront réévaluer cette

hypothèse dans les prochaines années. Par contre, les données actuelles disponibles semblent montrer que la vaccination ciblée des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes peut avoir un rapport coût-efficacité positif.

■ Perspectives en matière de schémas vaccinaux

Les schémas recommandés sont 0 - 1 - 6 à 12 mois pour le Cervarix[®] et 0 - 2 - 6 à 12 mois pour le Gardasil[®].

Un des éléments importants expliquant le coût et la difficulté d'implanter cette vaccination est ce schéma comportant 3 doses à administrer en 6 mois. Les résultats d'un essai clinique ouvrent une piste de réflexion sur un réajustement du schéma vaccinal. Réalisée avec le vaccin bivalent, cette étude ne montre pas de différences statistiquement significatives après un suivi de 4 ans, selon que les personnes aient reçu 1 ou 2 doses de vaccin contre l'HPV, en comparaison avec un schéma à 3 doses. Ces résultats doivent évidemment être confirmés par d'autres études et sur une plus longue durée.¹⁴

■ Perceptions de la vaccination

L'autorisation parentale de vacciner

est évidemment requise, puisque la plupart des programmes européens recommandent un âge de vaccination compris entre 10 et 14 ans. L'obtention de cet accord parental est parfois difficile.

Plusieurs facteurs influencent l'adhésion à la vaccination :

- d'une part, la peur des effets indésirables a été éveillée et entretenue par quelques médias et par des rumeurs ; l'importance de diffuser une information précise sur les bénéfices attendus et effets indésirables, basée sur l'EBM, est soulignée
- d'autre part, certains parents et professionnels craignent un impact de la vaccination sur le comportement sexuel des jeunes filles (effet permissif, fausse assurance contre les infections sexuellement transmissibles - IST-, etc).

Une étude de cohorte rétrospective récente publiée dans *Pediatrics* réfute cette hypothèse¹⁵. Différents items (grossesse, consultation pour IST ou diagnostic d'IST, consultation pour contraception) ont été relevés dans un groupe de 493 jeunes filles vaccinées, comparées à 905 jeunes filles non vaccinées contre l'HPV. Les auteurs concluent que la vaccination contre l'HPV à l'âge recommandé de 11-12 ans n'est pas associée à un accroissement de l'activité sexuelle.

La vaccination généralisée contre l'HPV en Belgique

- En Fédération Wallonie-Bruxelles, depuis 2011, le vaccin (Cervarix[®]) est fourni gratuitement aux vaccinataires 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. En 2013, la vaccination proposée par les centres PMS et services de Promotion de la Santé à l'Ecole s'adresse aux jeunes filles nées en 1999 et 2000.
- En Communauté flamande, le vaccin (Gardasil[®]) est gratuit depuis 2010 pour les filles fréquentant la 1^{ère} année secondaire ou âgées de 12 ans.
- Tous les parents des élèves concernés sont informés par la médecine scolaire. Le choix du vaccinataire revient aux parents.
- La vaccination complète comporte 3 injections intramusculaires (deltoïde) durant l'année scolaire. Elles peuvent être administrées par la médecine scolaire ou par le médecin traitant. Dans ce dernier cas, le coût de la consultation doit être payé.
- L'Inami rembourse le vaccin pour les jeunes filles qui ont atteint l'âge de 12 ans, mais pas encore l'âge de 19 ans. Le ticket modérateur est alors de 11,60 € pour un assuré ordinaire (7,70 € en cas d'intervention majorée).

L'incidence du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col est à l'échelle planétaire le cancer le plus répandu chez la femme, après celui du sein. La Belgique connaît, comme la plupart des pays occidentaux,

une incidence moindre, de l'ordre de 13 à 14/100.000 femmes. Le risque cumulatif d'un diagnostic de cancer du col avant l'âge de 75 ans est estimé à 1%. Environ une femme sur trois atteinte de ce cancer en décède.

	Incidence annuelle du cancer du col	Mortalité annuelle liée au cancer du col
Planète	529 828	275 128
Pays développés	76 507	33 159
Pays en voie de développement	453 321	241 969
Belgique	667	275

Références :

- European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.
- Lu B, Kumar A, Castellsague, Giuliano. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. BMC Infect Dis 2011 Jan 12; 11:13
- Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial. Int J Gynecol Cancer. 2010 Jul;20(5):847-55.
- De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Zahaf T et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. Vaccine. 2010 Aug 31;28(38):6247-55.
- GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X for the HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 Jan 13(1):89-99.
- Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P for the HPV PATRICIA Study Group. Cross protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by nonvaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 Jan 13(1):100-10.
- Dee A, Howell F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. Eur J Public Health 2010;20:213-9.
- Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. BMJ. 2011 Sep 27;343:d5775
- Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. Vaccine 2007;25:5399-408.
- Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. J Adolesc Health. 2009 Jan;44(1):33-40.
- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD; Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 viruslike particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. Pediatrics. 2006 Nov;118(5):2135-45.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011 Oct 27;365(17):1576-85.
- Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al; for the CVT Vaccine Group. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst. 2011 Sep
- Robert A, Bednarczyk, Robert Davis, Kevin Ault, Walter Orenstein, and Saad B. Omer. Sexual Activity-Related Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination of 11- to 12-Year-Olds Pediatrics peds.2012-1516; published ahead of print October 15, 2012, doi:10.1542/peds.2012-1516

Vacciner...

Ou ne pas vacciner ?

Nous avons déjà abordé dans Vax Info l'argumentation des personnes opposées à la vaccination. Un article récent publié dans Human Immunology revient sur ce sujet.

Les auteurs rappellent que les réactions contre la vaccination sont nées au même moment que la vaccination. Dès 1850, en Grande-Bretagne, une ligue a été créée pour s'opposer à la vaccination généralisée contre la variole. Au cours des décennies suivantes, des organisations similaires sont apparues aux Etats-Unis et en Europe. Des arguments ont traversé les époques : la croyance que la vaccination cause plus de dommage que la maladie elle-même, que le vaccin contient des constituants très toxiques, que la vaccination échoue à donner une immunité durable, à l'inverse de la maladie.

■ Communiquer ?

Par contre, la communication des groupes antivaccinateurs a évolué : rares sont ceux qui, au 21^{ème} siècle, se présentent d'emblée sous l'appellation « anti-vaccinateur ». Les auteurs citent des noms comme « Generation Rescue », « Global Research », « Moms against mercury », « The informed parent », « National Vaccine Information Center », « Vaccination Liberation ». En Belgique, citons le « Belfort groupe », le « Vereniging voor vaccinatievrijheid », « Initiative citoyenne ». La réceptivité première du public au message antivaccinal est ainsi améliorée par les détours d'un discours biaisé faisant appel à diverses valeurs généralement partagées.

Le débat entre des experts scientifiques et des personnes opposées de manière irrationnelle à la vaccination est géné-

ralement surréaliste, dans la mesure où ces personnes rejettent toute méthode scientifique, la littérature basée sur le *peer-review* et l'*Evidence Based Medicine*. Pour les auteurs, il semble donc illusoire de tenter de convaincre des opposants à la vaccination par un discours rationnel mettant en balance avantages et inconvénients, sur base d'une méthode scientifique. Les médecins peuvent par contre jouer un rôle actif pour informer le public, et plus spécifiquement les parents, ainsi que les décideurs, à partir des données scientifiques disponibles et reconnues.

■ Les grands axes d'opposition

Le spectre des oppositions à la vaccination est varié :

- mise en évidence de réels mais très rares effets indésirables graves, ou d'effets négatifs supposés des vaccins
- ignorance ou incompréhension des informations de base expliquant le processus de la vaccination, souvent couplée à une acceptation sans esprit critique d'affirmations antivaccinales simplistes
- refus de croire aux données disponibles et publiées, allant parfois jusqu'à l'adhésion à la théorie du complot
- mimétisme par rapport aux positions de certaines célébrités « new age » ou farfelues
- implication personnelle liée à la connaissance d'un effet indésirable réel ou supposé chez un proche, qui fait de l'opposition en la vaccination le combat d'une vie.

Les auteurs s'attardent sur un argument fondamental évoqué par le discours antivaccinal : le manque de sécurité de l'acte vaccinal. Trois fausses représentations soutiennent ce discours du danger :

- la surcharge du système immunitaire
- la fréquence accrue jugée inacceptable des maladies auto-immunes
- la protection obtenue avec moins de sécurité par rapport à celle conférée par une infection naturelle.

■ Surcharge du système immunitaire ?

Les enfants recevraient trop de vaccins et on surchargerait ainsi les possibilités de leur système immunitaire. Ce postulat évoque donc une incapacité de l'organisme humain à répondre à un nombre élevé d'antigènes vaccinaux. Les enfants, en particulier, recevraient leurs vaccins beaucoup trop tôt, en raison de leur immaturité immunitaire et devraient faire face « à une tempête de cytokines » à l'origine d'effets indésirables graves.

Les auteurs de l'étude démontent cette croyance en précisant :

- que dès leur naissance, les bébés rencontrent une multitude de micro-organismes dont la charge antigénique excède largement, en quantité et variété, les antigènes vaccinaux
- que les études préliminaires à la mise sur le marché des vaccins combinés incluent une évaluation de l'efficacité et de la sécurité de ces vaccins, en comparaison avec les vaccins monovalents correspondants. Les données issues de ces études ne montrent aucun signe ou réaction suggérant un phénomène de surcharge immunitaire
- que les études de pharmacovigilance après mise sur le marché, se basant sur des centaines de milliers ou des millions d'enfants ayant reçu des vaccins ne montrent pas plus d'indice de surcharge immunitaire
- qu'actuellement, les enfants reçoivent une exposition antigénique moindre que dans le passé. Par exemple, le vaccin contre la variole des années 1900 contenait plus de 200 protéines, et le vaccin à cellules entières contre la coqueluche plus de 3.000. Les 15 vaccins actuellement recommandés aux Etats-Unis (12 en Belgique) aux enfants jusqu'à l'âge de 5 ans comportent, au total, environ 150 protéines et polysaccharides.

■ Fréquence accrue inacceptable des maladies auto-immunes ?

Parmi ces maladies, les opposants à la vaccination évoquent plus volontiers le diabète de type 1, la sclérose en plaques (SEP) et le syndrome de Guillain-Barré. De nombreuses études de qualité ont échoué à confirmer que des affections comme le diabète de type 1 ou la sclérose en plaques (SEP) soient le résultat d'une vaccination. Il n'y a pas non plus actuellement de données scientifiques qui confirment l'hypothèse théorique d'un "mimétisme moléculaire" structurel entre des protéines de ces vaccins et des composants cellulaires humains.

Des associations temporelles avec la vaccination existent bien : ainsi, on évoque souvent l'association possible entre le vaccin contre la grippe utilisé en 1976 et des cas de syndrome de Guillain-Barré survenus à cette époque, ainsi qu'entre des cas de purpura idiopathique thrombocytopénique et la vaccination RRO. Les mécanismes de ces associations restent peu clairs et si elles surviennent occasionnellement, leur fréquence est si faible (environ un cas supplémentaire par million de doses administrées) qu'il est impossible de mener des études sur des groupes de personnes concernées.

Par ailleurs, on a observé que certaines infections naturelles, comme la grippe, sont aussi associées à des cas de syndrome de Guillain-Barré ; l'hypothèse que certaines maladies, dont on peut être protégé par vaccination, pourraient agir comme inductrices de ce type de maladies est donc également à l'étude.

■ Protection par vaccination versus infection naturelle ?

L'idée d'un surcroît de risque lié à une protection vaccinale est démentie par de nombreuses observations. Par exemple, le vaccin contre la grippe ne provoque pas de bronchite, de pneumonie, de

Vaccination cocoon

Un couple nous a contacté pour témoigner du décès de leur bébé de 3 mois, suite à une coqueluche. Ces parents étaient révoltés par le fait que la vaccination « cocoon » ne leur ait jamais été proposée alors qu'elle est recommandée par le Conseil supérieur de la santé depuis plusieurs années.

Un rappel de vaccination contre la coqueluche est recommandé chez tous les adolescents âgés de 14-16 ans (vaccin dTpa – Boostrix™). Les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé précisent aussi que « L'administration d'une dose unique de dTpa est également recommandée, quels que soient les antécédents de vaccination (complète ou incomplète) contre la coqueluche, pour les adultes qui n'ont pas reçu de rappel de dTpa à l'âge de 14 à 16 ans et qui sont en contact avec des nourrissons non ou insuffisamment vaccinés (< 12 mois). Il s'agit du principe de la vaccination dite familiale ou cocoon, à savoir: futurs ou jeunes parents, grands parents et leurs contacts familiaux proches ainsi que le personnel soignant en pédiatrie, maternité et dans les milieux d'accueil de la petite enfance et les nourrices de petits enfants. » Un délai de 1 mois est considéré comme l'intervalle minimum sûr entre la dernière vaccination dT et une nouvelle vaccination dTpa.

Des études sont en cours pour évaluer l'impact de la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche.

myocardite, de sinusite, ni d'ailleurs d'absentéisme, comme la grippe elle-même le fait.

L'immunité conférée par la maladie naturelle peut être de plus longue durée que celle obtenue par la vaccination. Mais ce n'est pas toujours le cas : la vaccination contre l'hépatite A et celle contre l'hépatite B entraînent une protection à vie.

Par ailleurs, si une maladie comme la rougeole donne une protection pour la vie, c'est au prix de 1 décès pour 3.000 personnes infectées, sans parler de la morbidité importante qui y est liée. Le vaccin RRO, administré dans les règles, n'a, quant à lui, été associé à aucun décès, alors que des centaines de millions de doses ont été administrées.

vaccin. Le résultat de tels arrêts dans la protection offerte aux populations se traduit par une morbidité et une mortalité par coqueluche 10 à 100 fois plus élevées par rapport aux pays où la vaccination se poursuit.

Le rôle d'informateur scientifique du médecin vis-à-vis de la population est donc essentiel, tout comme celui des experts vis-à-vis des pouvoirs publics.

Références :
G.A. Poland, R. M. Jacobson. The clinician's guide to the anti-vaccinationists' galaxy. Human Immunology 73 (2012) : 859-866.

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

Editeur 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.

■ Conclusions

L'influence du discours antivaccinal est malheureusement parfois dommageable pour la santé des populations. Les auteurs évoquent la discontinuité, dans certains pays, de la vaccination généralisée contre la coqueluche, en raison des pressions contre l'usage de ce