



Varicelle

Vaccination des enfants

Actuellement, en Belgique, la vaccination contre la varicelle est ciblée sur des groupes et individus à risque. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) et le KCE ont remis des avis et rapport motivés soutenant ce choix. L'article ouvre la réflexion sur quelques arguments qui sous-tendent les recommandations belges actuelles.

Dans son avis de septembre 2005 (CSS 8145) concernant l'utilisation du vaccin contre la varicelle en Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé ne recommande pas la vaccination universelle des enfants. D'une part, il met en évidence l'écueil lié à une couverture vaccinale insuffisante et à une persistance de la circulation du virus sauvage, avec en conséquence une probabilité accrue de survenue de varicelle chez des personnes non immunisées plus âgées qui courent le risque d'une maladie plus grave. D'autre part, il souligne le manque de données quant à la durée de la protection après la vaccination. Une vaccination ciblée des groupes et individus à risque est recommandée.

Dans son rapport de 2010 (KCE 151A - voir article en page 4), le Centre fédéral d'expertise des soins de santé conclut que la vaccination des enfants contre la varicelle ne sera pas rentable (*cost-effective*) en Belgique pendant des décennies, si l'hypothèse de rappels réguliers (*boosting* exogène) par le virus sauvage est confirmée. Selon cette dernière hypothèse, le démarrage d'un

Sommaire	Sommaire
Varicelle p. 1 - 4 ▶	- Vaccination des enfants
	- Manque de données pour une vaccination généralisée
Oreillons p. 5 - 6 ▶	- Épidémie en Flandre orientale
	- Épidémie dans une école de Ganshoren
Grippe saisonnière p. 7 - 13 ▶	- A la recherche de vaccins plus protecteurs
	- Vaccination contre la grippe saisonnière 2012

programme de vaccination chez les enfants sera suivi pendant de nombreuses années par une augmentation du nombre annuel de cas de zona (herpès zoster), liée au manque de stimulation régulière du système immunitaire par contact réduit avec la varicelle. Toutefois, si cette hypothèse de *boosting* exogène n'est pas confirmée, la vaccination généralisée contre la varicelle avec un schéma de 2 doses peut être rentable en Belgique, au prix actuel du vaccin.

Questions soulevées

Certains scientifiques soulèvent diverses interrogations susceptibles d'ouvrir les débats sur ces deux positions officielles, notamment :

- Quel fardeau lié à la maladie chez les enfants et quel montant de dépenses connexes pouvons-nous et voulons-nous, en tant que société, tolérer en reportant la vaccination contre la varicelle jusqu'au moment où des réponses définitives seront données à certaines questions ?
- Les objections émises à la proposition de lancement d'une vaccination universelle sont-elles suffisamment étayées ? Ces objections sont principalement le déplacement du pic d'incidence de la varicelle à un âge plus avancé et l'augmentation des cas de zona

pendant les 30 à 50 ans suivant le début du programme de vaccination.

Quelques rappels (1,2,3,4)

Varicelle

Chez les enfants, la maladie induite par l'infection par le virus varicelle-zona (VVZ) est le plus souvent bénigne. Par contre, le risque de varicelle sévère est estimé à 30% chez les patients immunodéprimés, avec un risque de décès de ± 10%. Les adultes non immunisés peuvent également présenter une maladie plus grave lors d'une contamination par le virus varicelleux. En l'absence de vaccination, l'infection touche près de 100% de la population : en Belgique, on estime que 90% des enfants font la varicelle avant l'âge de 5 ans.

La varicelle est responsable d'encéphalite (1 pour 4.000), d'hospitalisation (1 à 5 pour 1.000 selon l'âge) et de décès (2/100.000, surtout chez des adultes et chez des immunodéprimés).

Zona

Le zona est causé par la réactivation du VVZ, survenant des décennies après

l'infection initiale, lors d'une baisse de l'immunité cellulaire (par exemple due au vieillissement). Au cours de leur vie, 15 à 20% des personnes qui ont fait la varicelle risquent de faire un zona. Ce dernier est caractérisé par une éruption vésiculaire limitée au dermatome correspondant au ganglion sensitif, siège de la réactivation du virus. L'atteinte est le plus souvent thoracique, mais aussi céphalique et cervicale. Les atteintes ophtalmiques sont particulièrement graves. La durée de l'éruption est généralement limitée à 2 - 3 semaines en l'absence d'immunodépression.

Une complication classique est l'apparition de douleurs aiguës (limitées dans le temps, de 3 jours à plus d'une semaine). Des douleurs post-zostériennes persistantes s'observent dans \pm 30% des cas (durée \leq 30 jours). Pour \pm 10% des cas, les douleurs excèdent une durée de 90 jours. La fréquence des douleurs persistantes augmente avec l'âge.

Efficacité du vaccin

La première dose de vaccin vivant atténué donne une séroconversion chez 98% des enfants âgés de 12 mois à 12 ans, et une séroprotection chez 83%. Une varicelle peut survenir chez des enfants dans les années suivant la vaccination, mais celle-ci se présente généralement sous une forme légère.

Au-delà de 12 ans, après administration de deux doses de vaccins (avec 4 à 8 semaines d'intervalle), on atteint un taux de séroprotection, 6 semaines après la seconde dose, chez 76 à 98% des vaccinés.

Sur base de l'expérience dans les pays où la vaccination généralisée est recommandée (Japon et Etats-Unis), on estime que l'immunité conférée par le vaccin atteint au moins 10 à 20 ans. Une immunité collective (*herd immunity*) a été constatée, notamment aux Etats-Unis, avec une réduction de la varicelle chez les nourrissons non vaccinés (5,6). Suite à la vaccination, une fièvre et une éruption peuvent survenir chez 5 à 15% des enfants. Ces effets indésirables sont plus graves et plus fréquents chez les enfants immunodéprimés.

Analyses coût/bénéfices

Une étude belge évalue l'incidence annuelle des consultations en médecine générale à 346/100.000 personnes pour la varicelle et à 378/100.000 personnes pour le zona. Le taux d'hospitalisation annuel pour varicelle atteint 5,3/1.000 et pour zona 14,2/1.000. Les coûts médicaux directs sont deux fois plus importants pour le zona, comparés à ceux engendrés par la varicelle (7). La vaccination des enfants contre la varicelle ne sera pas rentable (cost-effective) pendant des décennies, si l'hypothèse du « boosting exogène » par le virus sauvage est confirmée (8,9). Cependant, les évaluations économiques sont extrêmement dépendantes des paramètres pris en compte (coûts directs et/ou indirects, etc) et de leur quantification, si bien que les études publiées présentent des conclusions diverses (10).

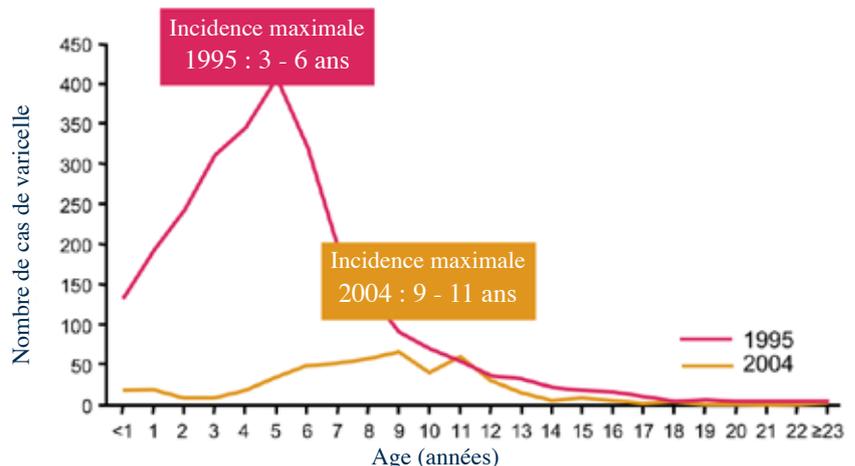
Déplacement du pic d'incidence de la varicelle à un âge plus avancé

Avant l'introduction de la vaccination universelle contre la varicelle en 1995, environ 73% des cas de varicelle survenaient aux États-Unis chez les enfants de moins de 6 ans, avec un pic entre 3 et 6 ans. En 2004, on constatait à peine 30% du nombre total de cas de

varicelle chez les enfants de moins de 6 ans. Sous l'influence d'un programme à une dose de vaccin, on voit le pic d'incidence reculer vers 6-9 ans; pour un programme à deux doses, le pic d'incidence se situe vers 9-12 ans, sans augmentation du nombre total de cas chez les enfants plus âgés en comparaison avec la période avant vaccination (voir graphique ci-dessous). Au contraire, depuis le démarrage des programmes de vaccination universels, il y a une diminution des hospitalisations ou de l'incidence de la varicelle dans tous les groupes d'âge dans presque toutes les études de suivi (11,12).

L'application d'un schéma en deux doses de vaccination réduirait l'incidence de la varicelle à un niveau très bas, moyennant une couverture vaccinale de 90% pour la première dose et de 70% minimum pour la seconde (13,14). Une couverture vaccinale élevée avec application d'un schéma à 2 doses d'un vaccin quadrivalent rougeole-rubéole-oreillons-varicelle peut induire une immunité collective suffisante pour interrompre la transmission du virus et la protection des personnes non vaccinées. Cependant, la question reste posée : comment peut-on, en Belgique, atteindre une telle couverture vaccinale contre la varicelle avec le schéma actuellement appliqué et l'âge d'administration préconisé pour le RRO ? Le calendrier en 2 doses de quadrivalent (avec la

Influence d'un programme de vaccination sur les cas de varicelle.



¹Chaves et al. 2007

première à 12-15 mois et la seconde à 4-6 ans) est maintenant recommandé aux Etats-Unis par l'*Advisory Committee on Immunization Practices*. En outre, une vaccination de rattrapage (quadrivalent) est proposée pour les enfants, adolescents et adultes n'ayant reçu qu'une dose (15).

■ Augmentation des cas de zona suite à un programme de vaccination des enfants

Il y a des indices que des contacts répétés avec le virus de la varicelle diminuent le risque de faire un zona (*boosting* exogène). Une exposition exogène au virus herpès zoster via contact avec des enfants contaminés protège les personnes porteuses d'une infection latente contre le zona à un âge plus tardif (16).

De cette constatation découle l'hypothèse qu'une moindre survenue de varicelle chez les enfants, consécutive à la vaccination, pourrait faire augmenter le risque de zona chez les plus âgés, du moins aussi longtemps que la majorité des adultes n'auront pas été vaccinés. Cette hypothèse a été vérifiée dans une étude en Australie (17). Sur base de modèles théoriques et mathématiques, on a calculé que le nombre annuel de cas de zona dans les 30 à 50 ans suivant le démarrage d'un programme de vaccination contre la varicelle augmenterait (18,19). Certains modèles parlent d'un accroissement du risque de zona de 1/3 à 2/3 durant ces 50 années, avec une charge financière supplémentaire pour le système de santé (20).

■ Conclusion

Il demeure néanmoins des questions suscitant le débat: les modèles théoriques sont-ils (toujours) en mesure d'estimer ou de reproduire la situation dans la vie réelle ?

Ne peuvent-ils pas sur- ou sous-estimer les avantages et inconvénients d'une intervention déterminée ?

Certaines variables ou paramètres sont-

ils toujours correctement quantifiés ?

Par ailleurs, les études de suivi ne donne pas d'indication univoque d'accroissement de l'incidence du zona après la mise en place d'un programme de vaccination universelle ; certaines montrent un accroissement de l'incidence avant même l'implantation de la vaccination contre la varicelle (21,22,23).

Les données disponibles actuellement démontrent que le zona survient moins chez les personnes vaccinées que chez les non vaccinées. La souche vaccinale est moins virulente que la souche sauvage. Ainsi, on a montré que la vaccination des enfants immunodéprimés confère une protection relative contre le zona dans ce groupe particulièrement exposé (24).

Sur base des études actuelles, on peut conclure qu'il n'y a aucun problème de vacciner les enfants pour les protéger à titre individuel, mais que de nombreuses questions demeurent sans réponse et rendent difficile l'édiction d'une recommandation de vaccination généralisée.

Dr. Marc Raes
Pédiatre

Virga Jesseziekenhuis, Hasselt

Références

- 1 S. Van Lierde. Vaccinations. In *Pédiatrie. Capita Selecta*. J. Senterre & R. Eeckels. Ed. Garant 1996.
- 2 Recommandations concernant l'utilisation du vaccin contre la varicelle en Belgique. Avis 8145. Conseil Supérieur de la Santé.
- 3 Rapport coût-utilité de la vaccination contre la varicelle chez les enfants, et de la vaccination contre le zona chez les adultes en Belgique. KCE Reports 151B. <https://kce.fgov.be/fr/publication/report-rapport-coût-utilité-de-la-vaccination-contre-la-varicelle-chez-les-enfants-et-de>
- 4 Anne A. Gershon, Michiaki Takahashi, Jane F. Seward. *Varicella vaccine*. In *Vaccines*. Fifth edition. S. Plotkin, W. Orenstein, P. Offit. Ed. Saunders Elsevier.
- 5 Chaves SS, Lopez AS, Watson TL et al. *Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program*. *Vaccine*. 2012 Feb 1;30(6):1225-34. Epub 2011 Nov 23.
- 6 Sandra S. Chaves, Adriana S. Lopez, Tureka L. Watson et al. *Varicella in infants after implementation of the US varicella vaccination program*. *Pediatrics* 2011;128;1071; originally published

- online November 28, 2011; DOI: 10.1542/peds.2011-0017
- 7 Billeke J, Ogunjimi B, Marais C, DE Smet F, Callens M, Callaert K, VAN Kerschaver E, Ramet J, VAN Damme P, Beutels P. *The health and economic burden of chickenpox and herpes zoster in Belgium*. *Epidemiol Infect*. 2012 Jan 10;1-14.
- 8 Idem 3
- 9 van Hoek AJ, Melegaro A, Gay N, Billeke J, Edmunds WJ. *The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom*. *Vaccine*. 2012 Feb 1;30(6):1225-34. Epub 2011 Nov 23.
- 10 Soárez PC, Novaes HM, Sartori AM. *Impact of methodology on the results of economic evaluations of varicella vaccination programs: is it important for decision-making?* *Cad Saude Publica*. 2009;25 Suppl 3:S401-14.
- 11 Marin M, Meissner HC, Seward JF. *Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges*. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S196-9.
- 12 Carville KS, Riddell MA, Kelly HA. *A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia*. *Vaccine*. 2002 Jun 7;20(19-20):2500-7.
- 13 van Hoek AJ, Melegaro A, Zagheni E. *Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England*. *Epidemiol Infect*. 2010 Apr;138(4):469-81. Epub 2009 Oct 2.
- 14 Brisson M, Melkonyan G, Drolet M et al. *Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster*. *Vaccine*. 2011 Mar 16;29(13):2411-20. Epub 2011 Jan 28.
- 15 Marin M, Güris D, Chaves SS et al. *Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jun 22;56(RR-4):1-40.
- 16 Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. *Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox*. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Jun 22;56(RR-4):1-40.
- 17 Nelson MR, Britt HC, Harrison CM. *Evidence of increasing frequency of herpes zoster management in Australian general practice since the introduction of a varicella vaccine*. *Med J Aust*. 2010 Jul 19;193(2):110-3.
- 18 van Hoek AJ, Melegaro A, Zagheni E et al. *Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England*. *Vaccine*. 2011 Mar 16;29(13):2411-20. Epub 2011 Jan 28.
- 19 van Hoek AJ, Melegaro A, Gay N, Billeke J, Edmunds WJ. *The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom*. *Vaccine*. 2012 Feb 1;30(6):1225-34. Epub 2011 Nov 23.

- 20 Karhunen M, Leino T, Salo H, et al. Modelling the impact of varicella vaccination on varicella and zoster. *Epidemiol Infect* 2010 Apr; 138(4):469-81.
- 21 Donahue JG, Kieke BA, Gargiullo PM et al. Herpes zoster and exposure to the varicella zoster virus in an era of varicella vaccination. *Am J Public Health*. 2010 Jun;100(6):1116-22. Epub 2010 Jan 14.
- 22 Chao DY, Chien YZ, Yeh YP, Hsu PS, Lian IB. The incidence of varicella and herpes zoster in Taiwan during a period of increasing varicella vaccine coverage, 2000-2008. *Epidemiol Infect*. 2011 Sep 12:1-10.
- 23 Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R et al. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S224-7.
- 24 Hambleton S, Steinberg SP, Larussa PS, Shapiro ED, Gershon AA. Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S196-9.

Varicelle

Manque de données pour une vaccination généralisée

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a édité un rapport sur les coûts et les bénéfices associés à des programmes de vaccination contre la varicelle chez les enfants et contre le zona chez les adultes. L'étude a été confiée au Centre d'évaluation économique et de modélisation des maladies infectieuses de l'Université d'Anvers.

■ Varicelle

La varicelle est une maladie infantile courante et très contagieuse. Les enfants infectés par le virus de la varicelle guérissent la plupart du temps sans qu'aucune complication ne survienne. Toutefois, environ 1 enfant infecté sur 200 devra être hospitalisé.

A l'adolescence et à l'âge adulte, les contacts avec le virus sauvage renforcent la protection immunitaire des individus précédemment infectés. Le système immunitaire parviendrait ainsi à maintenir le virus dans un état de latence et à éviter l'apparition de zona jusqu'à un âge avancé. Si ce mécanisme de renforcement du système immunitaire disparaît, notamment suite à la vaccination des enfants contre la varicelle, le nombre de cas de zona pourrait augmenter et survenir à un plus jeune âge. Ce mécanisme n'est toutefois pas encore parfaitement connu et à

l'heure actuelle cette hypothèse, bien que plausible, n'a encore pu être ni confirmée, ni démentie clairement. Cependant, si elle se vérifie, un programme de vaccination contre la varicelle pourrait s'avérer plus dommageable que bénéfique en terme de santé publique.

Les auteurs concluent qu'un programme de vaccination contre la varicelle n'est souhaitable que si l'on est certain qu'il n'engendrera pas d'augmentation trop importante du nombre de cas de zona. Ils proposent donc d'attendre les données, non encore disponibles, en provenance de pays où des programmes de vaccination des enfants contre la varicelle ont été initiés.

■ Zona

Le zona survient le plus souvent à un âge avancé. Il peut provoquer de fortes douleurs névralgiques qui peuvent parfois devenir chroniques. La vaccination contre le zona réduit l'incidence de cette affection. Mais on ne connaît ni la durée de l'immunité induite par le vaccin, ni son impact chez les personnes dont l'immunité est déficiente. Par ailleurs, les conséquences du zona sur la qualité de vie font l'objet de publications contradictoires.

Pour les auteurs, le manque actuel de données fiables ne permet pas de formuler de recommandations ni quant à l'âge optimal pour la vaccination (probablement préférable à 60 ans), ni quant à un remboursement du vaccin.

Le rapport est disponible sur le site internet du KCE: <https://kce.fgov.be/fr/publication/report/rapport-coût-utilité-de-la-vaccination-contre-la-varicelle-chez-les-enfants-et-de>

Oreillons

Épidémie en Flandre orientale

Depuis le début de l'épidémie en mars 2012, plus de 350 cas d'oreillons ont été signalés à la *Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid*. Le nombre réel de cas d'oreillons est sans doute plus élevé.

La grande majorité des rapports provenaient de Flandre orientale, avec l'université et les hautes écoles de Gand comme point de départ. La plupart concernaient des jeunes adultes âgés de 18 à 24 ans.

■ Décours de l'épidémie d'oreillons

Au début du mois de mars, l'épidémie d'oreillons semblait limitée aux étudiants à l'Université de Gand. Pour en savoir plus sur cette épidémie, la *Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid* a demandé aux médecins généralistes de la région de déclarer les cas d'oreillons confirmés. Entre-temps, dans la province de Flandre Orientale, on a enregistré près de 300 cas et ce chiffre doit probablement être multiplié pour obtenir le nombre réel d'infections.

Le nombre de déclarations a atteint un sommet à la mi-avril, peut-être parce que les médecins ont alors commencé à rapporter plus régulièrement et ont signalé les cas d'oreillons des jours et semaines qui précédaient. Depuis lors, les signalements continuent, confirmant que l'épidémie est donc toujours active. Comme le nombre de déclarations peut donner une image déformée du nombre réel d'infections, il n'est pas encore possible de prédire la durée de l'épidémie.

La majorité des cas déclarés en Flandre orientale concernent des jeunes adultes de 18-24 ans. La population étudiante de Gand semble aussi être le principal groupe touché. Le nombre de cas signalés chez les enfants est probablement sous-estimé. Les oreillons ont chez eux un décours clinique généralement plus modéré, sans les symptômes typiques, si bien que de nombreux cas peuvent ne pas être reconnus comme oreillons.

Les autres provinces flamandes ont également signalé des cas d'oreillons : une trentaine en Flandre occidentale ainsi qu'à Anvers et une quinzaine dans le Brabant flamand. Hors Flandre occidentale, on ne peut parler d'une concentration de type épidémique, mais là aussi le nombre de déclarations représente une sous-estimation du nombre réel d'infections. Il s'agit dans ces provinces de cas individuels, que ce soit ou non après un contact avec des personnes infectées de Gand. Parmi les cas situés dans le Brabant flamand, il y avait 6 étudiants de la KULeuven, qui pourraient avoir été infectés après un contact avec des étudiants de Gand. Ici aussi, il n'est pas question d'une épidémie.

■ Type et origine

L'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP) a analysé une trentaine d'échantillons de salive de personnes infectées. Le virus des oreillons qui circule semble appartenir au génotype G5. Ce type surnommé « variant de Groningen » s'est disséminé en fin 2010 et en 2011 aux Pays-Bas et y est aussi le type le plus commun dans les déclarations récentes de cas. Il semble donc probable que la source de l'éclosion de l'épidémie gantoise réside aux Pays-Bas. Le virus s'est probablement dispersé grâce à des contacts entre des étudiants gantois et néerlandais. Mais ce n'est pas une certitude.

■ Décours de la maladie

Les questionnaires de la *Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid* permettaient également de récolter des informations sur l'évolution de la maladie. Les jeunes adultes qui ont été infectés par cette souche d'oreillons se sentaient en général assez malades. La plupart étaient incapables d'étudier ou de travailler pendant une semaine. Un certain nombre de complications plus graves ont également été signalées: 11 cas d'orchite, 2 cas de méningite et 2 cas de pancréatite. En outre, 1 cas de péricardite a nécessité une hospitalisation.

■ Vaccination

L'enquête de la *Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid* a montré que la majorité des jeunes adultes infectés en Flandre orientale avaient reçu une vaccination complète (2 doses du vaccin rougeole-rubéole-oreillons). Le fait qu'ils aient été infectés démontre que le vaccin contre les oreillons offre une protection partielle et/ou transitoire. Des études et épidémies antérieures dans d'autres pays avaient déjà montré que la protection conférée par le vaccin contre les oreillons diminue au fil des années ; il est aussi bien établi que des trois composantes du vaccin RRO, l'antigène ourlien est légèrement moins immunogène.

En outre, la couverture vaccinale dans le groupe des adultes âgé d'une vingtaine d'années est trop faible pour empêcher la circulation du virus. Moins de 80% de ce groupe d'âge a reçu les 2 doses recommandées de vaccin RRO. Selon l'Organisation mondiale de la santé, un taux de vaccination de 90 à 92% est nécessaire pour bloquer la diffusion du virus des oreillons.

C'est la combinaison d'une faible couverture vaccinale et d'une efficacité du vaccin se réduisant au cours du temps qui rend possible l'éclosion d'un foyer épidémique.

Le virus peut aussi se propager facilement parmi les étudiants, en raison de la fréquence de leurs contacts.

Il n'existe aucun indice évoquant une moindre efficacité du vaccin vis-à-vis de la souche d'oreillons actuellement en circulation. Les personnes ayant reçu une vaccination complète et qui sont, malgré cette immunisation, infectées font généralement une maladie plus modérée que celles qui n'ont pas été vaccinées.

■ Mesures

Selon la *Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid*, dans un contexte épidémique, on préconise les mesures suivantes :

- toute personne malade doit rester à la maison au moins 5 jours, pour éviter autant que possible de transmettre l'infection à d'autres personnes;
- une vaccination de rattrapage peut être administrée aux personnes qui n'ont pas reçu antérieurement les 2 doses de RRO recommandées, et certainement à celles qui ont (eu) des contacts avec des personnes infectées;
- les mesures classiques d'hygiène (se couvrir la bouche en cas de toux et se laver régulièrement les mains) aident aussi à prévenir la propagation des maladies infectieuses.

Pour prévenir de telles épidémies, l'élévation de la couverture vaccinale reste la mesure la plus importante.

Un taux élevé de vaccination pour les deux doses recommandées du vaccin RRO (à 12 mois et à 11-12 ans) entrave la circulation du virus et confère une immunité de groupe (*herd immunity*) ; celle-ci protège les personnes non vaccinées ou chez lesquelles le vaccin n'éveille pas une protection suffisante. Lors de la conférence sur la santé en avril 2012, la ministre flamande du bien-être et de la santé a proposé un nouveau plan d'actions pour la vaccination. Un des objectifs est d'atteindre en 2015 une couverture vaccinale de 95% pour les deux doses de RRO recommandées.

Pour plus d'info :

<http://www.zorg-en-gezondheid.be>

Épidémie dans une école de Ganshoren, à Bruxelles

Cette épidémie a débuté fin avril 2012 (semaine 17). Elle concernait plus particulièrement une classe de 2^{ème} primaire. Au total, 15 cas ont été déclarés au 10 juin (dont 10 dans la même classe, 2 cas dans d'autres classes de 2^{ème} primaire, 1 cas en 3^{ème}, 1 cas en 4^{ème} et 1 cas en maternelle). Le pic a été atteint en semaine 19 (8 cas). Tous les enfants étaient domiciliés dans 3 communes bruxelloises : Ganshoren, Berchem Saint Agathe et Koekelberg. Aucune complication ou hospitalisation n'a été recensée ; les symptômes étaient ceux d'une parotidite uni- ou bilatérale accompagnée de fièvre ; une atteinte des glandes sous-maxillaires était signalée pour 3 cas. Une confirmation a été obtenue par PCR sur échantillon de salive (avec également IgM et IgG positives) pour un des cas. Neuf enfants parmi les 15 cas étaient vaccinés (1 dose). Une lettre a été distribuée aux parents de l'école via la médecine scolaire ; les élèves du secondaire ayant eu des contacts avec les enfants de primaire ou de maternelle ont reçu des informations.

■ Déclaration obligatoire

En Communauté française et à Bruxelles, les oreillons sont depuis peu une maladie à déclaration obligatoire.

Tout cas confirmé sera déclaré au médecin inspecteur d'hygiène de la Communauté française, dans les 24 h (Tél.: 070/246 046 ou www.sante.cfwb.be - cliquer sur "déclaration obligatoire des maladies transmissibles". A Bruxelles, la déclaration peut se faire sur <https://www.wiv-isp.be/Matra/bru/connexion.aspx>

Référence

- D'après les données transmises par l'Inspection d'hygiène de la Direction générale de la santé www.sante.cfwb.be
- <http://www.wiv-isp.be/Matra/Fiches/oreillons.pdf>

En Communauté française, l'Arrêté du Gouvernement du 14/07/2011 (médecine scolaire) prévoit, en cas d'oreillons :

- une éviction jusqu'à guérison clinique
- la vaccination par le vaccin trivalent RRO des élèves/étudiants de la classe dont l'historique vaccinal serait incomplet ou inexistant
- une information des parents et des élèves/étudiants.

Obligation de déclarer les oreillons en Communauté flamande

Afin de pouvoir dresser une cartographie de l'épidémie d'oreillons touchant la Flandre en cette année 2012, l'Agentschap Zorg en Gezondheid a inclus les oreillons dans la liste des maladies à déclaration obligatoire, à la rubrique des maladies infectieuses à caractère épidémique. Concrètement, cela signifie que que les médecins et laboratoires doivent déclarer une suspicion d'oreillons au médecin de l'inspection d'hygiène de leur province.

Plus d'information

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/bof/>

Grippe saisonnière

A la recherche de vaccins plus protecteurs

Les vaccins contre la grippe les plus utilisés sont les vaccins trivalents inactivés (split ou subunit). Ces vaccins offrent une protection adéquate aux enfants et aux adultes. Cependant, il y a un besoin de vaccins plus immunogènes pour la vaccination des personnes âgées (≥ 65 ans) et des personnes fragilisées (affections chroniques du cœur, des poumons, etc; diabète; immunodéficience...). L'adjonction d'adjuvants (émulsion huile/eau) ou l'injection intradermique accroissent la réponse immunologique au vaccin contre la grippe. Pour les jeunes enfants, les vaccins vivants atténués permettent une meilleure stimulation initiale du système immunitaire.

La stratégie la plus efficace pour prévenir la grippe est la vaccination annuelle. La vaccination est recommandée depuis de nombreuses années aux personnes ayant un risque accru de complications graves suite à une grippe et il existe, à l'échelle internationale, une tendance à élargir les indications de la vaccination contre cette infection. Ainsi, depuis 2010 aux Etats-Unis, la vaccination annuelle contre la grippe est recommandée pour toutes les personnes âgées de plus de 6 mois (Fiore, 2010).

■ Variabilité antigénique du virus de la grippe

Un obstacle important et persistant pour la production de vaccins contre la

grippe est la variabilité antigénique du virus. Pour répondre à cette exigence, des représentants du *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) se réunissent deux fois par an, pour examiner la composition du vaccin saisonnier pour les hémisphères nord et sud, et si nécessaire l'adapter. Les souches de virus de grippe qui seront incluses dans le futur vaccin saisonnier sont sélectionnées sur base des données de surveillance les plus récentes du GISRS.

En février 2012, la composition du vaccin contre la grippe pour la saison hivernale 2012-2013 (hémisphère nord) a été établie comme suit : une souche A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus, une souche A/Victoria/361/2011 (H3N2)-like virus et une souche B/

Wisconsin/1/2010-like virus (de la lignée B/Yamagata).

Pour produire les vaccins contre la grippe en temps utile, la sélection des souches vaccinales débute habituellement 9 à 12 mois avant le commencement de la saison de grippe. Durant ce laps de temps, un nouveau variant né d'un drift peut encore apparaître, ce qui explique que les souches comprises dans le vaccin puissent encore différer des souches de virus circulant. Cette inadéquation pourra conduire à une efficacité limitée du vaccin.

Durant les 31 périodes annuelles de grippe saisonnière, de 1980-1981 à 2011-2012, la composition du vaccin a été modifiée à 11 reprises pour la composante A/H1N1, 19 fois pour la composante A/H3N2 et 15 fois pour la composante B.

Les virus de la grippe, en bref

Les épidémies annuelles de grippe sont causées chez l'homme par les virus Influenza A et B. Le matériel génétique des virus de la grippe comporte 8 segments d'ARN séparés qui codent 11 protéines déterminant la structure et la réplication du virus. Les deux protéines de surface hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) sont les cibles principales de l'immunité protectrice humorale. Les protéines de matrice M1 et M2 sont présentes plus en profondeur, de même que la nucléoprotéine (NP) qui entoure les segments d'ARN.

Les virus de la grippe sont classés en **sous-types** sur base des antigènes de surface les plus importants, HA et NA. Depuis 1977, deux sous-types de virus A circulent chez l'homme : A/H1N1 et A/H3N2.

Deux lignées génétiques différentes de virus B de la grippe induisent des pathologies humaines, en particulier les lignées Yamagata et Victoria.

De nouveaux variants du virus A naissent sur base de **drift** et de **shift** antigéniques. Un **drift antigénique** est le résultat de mutations ponctuelles et de recombinaisons qui surviennent durant la réplication virale. Ce phénomène est à la base des changements qui rendent régulièrement nécessaires les adaptations des vaccins contre la grippe saisonnière.

Le **shift antigénique** est un phénomène très radical qui peut mener à une pandémie de grippe. Un **shift** survient lorsque deux virus de grippe différents infectent une même cellule et y réarrangent (réassortiment) leur matériel génétique (8 segments de gènes). De cette manière, un virus de grippe saisonnière peut acquérir soudainement l'hémagglutinine, la neuraminidase (et éventuellement encore d'autres gènes) d'un virus aviaire hautement pathogène. Le virus de la grippe pandémique 2009 (Influenza A/H1N1pdm09) comporte une combinaison de gènes qui étaient trouvés précédemment chez l'homme, le porc et les oiseaux.

■ Les vaccins contre la grippe saisonnière

Les vaccins trivalents inactivés (TIV)

La plupart des vaccins contre la grippe saisonnières sont des vaccins trivalents inactivés (*trivalent inactivated vaccines*, TIV). Ils contiennent 15 µg de chacune des souches de virus incorporées au vaccin (en 2012, A/H1N1, A/H3N2 et B).

Les virus de la grippe qui sont traités dans les vaccins saisonniers sont cultivés sur des œufs de poule embryonnés. Un œuf produit le matériel pour environ une dose de vaccin avec environ 15 µg de HA de chacune des trois souches virales sélectionnées (A/H1N1, A/H3N2 et B).

Les souches de culture du virus *Influenza B* sont habituellement préparées sur base des isolats de terrain qui poussent bien dans des œufs de poule embryonnés. Etant donné que la plupart des souches naturelles de virus influenza A ne se reproduisent pas en œufs de poule, elles ne sont pas adaptées à la production de vaccins. Pour cette raison, les segments d'ARN codant pour l'HA et la NA du virus sauvage sont combinés avec les 6 segments restant d'ARN d'une souche virale de laboratoire qui pousse bien sur embryon de poulets (virus influenza A PR8). La création de cette souche vaccinale est réalisée dans des laboratoires spécialisés, au *New York Medical College*, au *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC-UK) et chez le producteur de vaccin CSL en Australie.

Les virus de la grippe isolés à partir des cultures sont dans un premier temps inactivés chimiquement et fragmentés par un traitement au détergent. Selon le degré de purification des fragments, on parle de vaccins « split » ou « subunit ». **Le vaccin subunit** est le produit le plus pur et ne contient presque uniquement que des molécules HA et un peu de NA. **Le vaccin split** contient par contre, outre

le HA et le NA également des protéines de la matrice et des nucléoprotéines. Il est exigé, tant des vaccins split que subunit, qu'ils contiennent par dose vaccinale 15 µg de chacune des souches vaccinales sélectionnées.

Un vaccin à virus entier (*whole virus*) est obtenu lorsque le virus inactivé est gardé intact et non fragmenté. Les vaccins contre la grippe à virus entier ont été les premiers utilisés. Ils étaient très immunogènes et efficaces, mais ils ont été remplacés par les vaccins plus purifiés subunit et split, en raison de leur réactogénicité (induction d'effets indésirables, principalement chez l'enfant).

Des vaccins à virus entier sont encore produits et utilisés dans certains pays (entre autres la Russie). Des vaccins à virus entier ont aussi été utilisés dans la lutte contre des virus de grippe pandémique (H5N1 et H1N1pdm09).

Tous ces vaccins contiennent du virus de la grippe tué (inactivé, entier ou fragmenté) et ne peuvent donc jamais occasionner une infection. Dans certains cas, ils induisent une fièvre modérée ou des courbatures qui sont interprétées à tort comme des signes de grippe. En outre, le vaccin contre la grippe protège uniquement contre la grippe et les personnes vaccinées restent toujours susceptibles de contracter des infections par d'autres pathogènes respiratoires (rhinovirus, adénovirus, RSV, métapneumovirus humain, etc.). Ces infections sont souvent considérées par les patients comme une grippe, ce qui réduit de manière injuste la confiance dans les vaccins contre la grippe.

Les vaccins vivants atténués (LAIV)

Un vaccin contre la grippe vivant atténué existe également. Ce *live attenuated Influenza Virus* (LAIV) est utilisé depuis 2003 aux Etats-Unis pour la vaccination des personnes âgées de 2 à 49 ans. L'Agence Européenne de Médicament (EMA) a approuvé ce vaccin pour les

personnes âgées de 2 à 18 ans. Il est administré en intranasal via un spray.

Ces virus vivants atténués sont produits en réassortissant chaque souche virale sélectionnée par l'OMS avec une souche virale particulière (*cold-adapted Influenza A/Ann Arbor/6/1960*) qui se réplique dans le nasopharynx à 25°C, mais pas à une température plus élevée dans les voies aériennes profondes.

Ce vaccin peut, contrairement aux vaccins inactivés, provoquer une légère grippe (fièvre modérée, écoulement et congestion nasals, maux de tête).

■ Procédés de production

Malgré la longueur du processus de production (jusqu'à 8 mois), l'industrie doit encore toujours s'appuyer sur la culture sur œufs de poule.

Depuis un certain temps, les virus de la grippe sont aussi produits sur des **cultures de cellules**. La société la plus avancée dans cette matière est Baxter, mais d'autres producteurs (comme Novartis, SanofiPasteur MSD, GSK, etc.) explorent cette technologie. Les avantages de la production sur culture de cellules sont l'indépendance vis-à-vis du stock et de la production d'œufs de poule embryonnés, la possibilité de pouvoir utiliser directement des souches de virus sauvages à la place de réassortants qui poussent sur œufs, le risque plus limité de contamination bactérienne, le raccourcissement du processus de production à ± 10 semaines, la suppression du risque d'allergie aux protéines de l'œuf.

■ Adjuvants

Les vaccins contre la grippe saisonnière ne contiennent pas d'adjuvants puisqu'on sait depuis longtemps que l'adjonction des adjuvants les plus utilisés, l'hydroxyde d'aluminium et ou le phosphate d'aluminium, accroît à peine ou pas l'immunogénicité des vaccins contre la grippe. Cependant, il

serait utile d'améliorer la force et la durée de la réponse immunitaire aux vaccins traditionnels contre la grippe. Des taux d'anticorps protecteurs ne persistent généralement pas plus d'une saison et chez les personnes âgées (≥ 65 ans), la qualité de la réponse immunitaire suscitée est moins bonne que chez les enfants et les jeunes adultes; les taux d'anticorps atteignent un pic plus faible et chutent plus rapidement. En conséquence, le taux de protection des vaccins contre la grippe n'est pas optimal chez les personnes âgées. Au cours des dernières années, on a constaté que les émulsions huile dans l'eau (H/E) peuvent améliorer l'immunogénicité des vaccins contre la grippe. L'adjonction d'une émulsion H/E sur base de squalène (MF59, développé par Chiron-Novartis) a un effet favorable sur l'immunogénicité des vaccins contre la grippe saisonnière.

Depuis 1997, le vaccin contre la grippe adjuvanté MF59 de Novartis est disponible en Europe et est utilisé sous la marque Fludad dans de nombreux pays européens pour la vaccination des personnes âgées (≥ 65 ans). Les études cliniques et l'expérience de la pratique durant quelques années ont montré que Fludad est sûr et bien toléré.

GSK et SanofiPasteur ont exploré l'effet d'émulsions H/E sur l'immunogénicité des vaccins contre la grippe, dans le contexte de la pression pandémique liée au virus hautement pathogène H5N1 de grippe aviaire et de la nécessité de réduire les doses d'antigènes pour la production de vaccins pandémiques.

Les résultats des études cliniques nous ont appris que ces candidats vaccins pandémiques adjuvantés étaient sûrs et immunogènes. Sur base des bons résultats observés avec un vaccin H5N1, GSK a développé le vaccin (Pandemrix) qui a

été utilisé dans la lutte contre le virus H1N1pdm2009 et qui a été administré partout sur la planète à des dizaines de millions de personnes.

■ Modalités alternatives d'administration

L'immunogénicité d'un vaccin peut être accrue non seulement par l'ajout d'adjuvant, mais aussi par l'usage d'une voie d'administration alternative. SanofiPasteur a développé un vaccin contre la grippe pour **administration par voie intradermique** qui a reçu le nom commercial d'Intanza™ et auquel une autorisation de mise sur le marché européen a été délivrée en 2009. Le contenu vaccinal (0,1 ml) est injecté à ± 1,5 mm de profondeur dans la peau au moyen d'une seringue préremplie porteuse d'une microaiguille spécialement mise au point. Cette

Tableau 1. Vue d'ensemble des vaccins contre la grippe utilisés : noms commerciaux (par ordre alphabétique)

Marque	Producteur	Type de vaccin	Produit en	Adjuvants	Forme	Groupe d'âge	Administration*
a-Rix™	GSK	TIV split virus	embryon poulet	sans	amp. inject. 0.5 ml	≥ 6 mois	IM
Agrippal™	Novartis	TIV subunit	embryon poulet	sans	amp. inject. 0.5 ml	≥ 6 mois	IM
Fludad™	Novartis	TIV subunit	embryon poulet	MF59 (huile/eau)	amp. inject. 0.5 ml	personnes âgées	IM
Flumist™	Medimmune-AstraZeneca	LAIV	embryon poulet	sans	spray nasal 0.2 ml	2 – 18 ans (EMA)	IN
Fluzone™	SanofiPasteur MSD	TIV split 60µg HA°	embryon poulet	sans	amp. inject. 0.5 ml	≥ 65 ans	IM IM
Inflexal V™	Janssen-Cilag	Subunit-virosome	embryon poulet	sans	amp. inject. 0.5 ml	≥ 6 mois	
Influvac S™	Solvay - Abbott	TIV subunit	embryon poulet	sans	amp. inject. 0.5 ml	≥ 6 mois	IM
Intanza™ 9 µg	SanofiPasteur MSD	TIV split 9µg HA°	embryon poulet	sans	microinjections 0.1 ml	18 – 59 ans	ID
Intanza™ 15µg	SanofiPasteur MSD	TIVsplit 15µg HA°	embryon poulet	sans	microinjections 0.1 ml	≥ 60ans	ID
Preflucel™	Baxter	TIVsplit	cellules Vero	sans	amp. inject. 0.5 ml	≥ 6 mois	IM
Vaxigrip™	SanofiPasteur MSD	TIVsplit	embryon poulet	sans	amp. inject. 0.5 ml	≥ 6 mois	IM

* ID: intradermique, IM: intramusculaire, IN: intranasal.

° HA: hémagglutinine, un vaccin antigrippal contient normalement 15µg d'hémagglutinine de chacune des trois souches virales H1N1, H3N2 et B. Fluzone (dose élevée) contient 60µg de chaque hémagglutinine.

En gras, rouge : vaccins disponibles en Belgique au 31/08/2012

Tableau 2. Doses et schéma de vaccination en fonction de l'âge

Age	Etat vaccinal	Doses	Intervalle entre deux doses
6 mois à 3 ans	Jamais vacciné contre la grippe	2 fois 0,25 ml (1/2 dose)	4 semaines
	Déjà vacciné contre la grippe	1 fois 0,25 ml (1/2 dose) *	
3 à 8 ans	Jamais vacciné contre la grippe	2 fois 0,5 ml *	4 semaines
	Déjà vacciné contre la grippe	1 fois 0,5 ml	
≥ 9 ans	Indépendant de l'état vaccinal antérieur	1 fois 0,5 ml	

* Dépend du producteur - Se référer à la notice

aiguille permet un dépôt standardisé du vaccin dans le derme avec un caractère invasif minimal.

Le tableau 1 donne un aperçu de quelques vaccins contre la grippe saisonnière courants. Les vaccins sont rangés par ordre alphabétique. Certains d'entre eux ne sont pas encore disponibles sur le marché belge, mais ils sont attendus à brève échéance.

Le tableau 2 présente le dosage et le schéma de vaccination avec les différents vaccins, en fonction de l'âge de la personne vaccinée.

■ Protection conférée par les vaccins contre la grippe saisonnière

Un vaccin contre la grippe doit d'abord stimuler la production d'anticorps contre l'HA. C'est en effet le premier mécanisme qui fournit une immunité directe éliminant le virus de la grippe.

Sur base d'une étude de 1972 au cours de laquelle des adultes en bonne santé étaient exposés à un virus de la grippe, un marqueur de protection, encore utilisé de nos jours (Hobson, 1972) a été défini. Dans cette étude, un taux d'inhibition de l'hémagglutination (taux anti-HA) de 1/36 semblait correspondre à une réduction de 50% de l'infection; depuis lors un taux anti-HA ≥ 1/40 est considéré comme corrélé à une protection contre la grippe.

Des études plus récentes montrent cependant qu'un taux anti-HA ≥ 1/40 n'est pas une mesure correcte pour la protection chez l'enfant et les personnes

âgées. Avec un taux anti-HA ≥ 1/40, seuls 22% d'un groupe d'enfants semblent être protégés contre la grippe. Un taux de 1/110 est nécessaire pour atteindre 50% de réduction de l'infection. Gravenstein et al ont montré que parmi 72 personnes âgées vaccinées avec une grippe documentée, 60% avaient, 4 semaines après la vaccination, un taux d'anti-HA ≥ 1/40 et 31% un taux d'anti-HA ≥ 1/640. Ces résultats montrent que le taux d'anti-HA n'est pas un indicateur parfait de protection contre la grippe et que d'autres éléments de la réponse immunitaire induite par la vaccination ou la maladie naturelle doivent jouer un rôle. On pense en premier lieu à l'immunité cellulaire et plus spécifiquement à l'immunité cellulaire T qui est éveillée par la vaccination ou la maladie (Schotsaert, 2012).

Selon les normes de qualité actuelles (tableau 3), les TIV (vaccins inactivés split ou sub-unit) déclenchent une réponse immunitaire adéquate chez la plupart des personnes vaccinées (enfants, adultes et personnes âgées) : avec un taux d'anti-HA ≥ 1/40, ils offrent une protection contre l'infection.

Le taux de protection (*vaccine effectiveness*) d'un vaccin contre la grippe saisonnière est d'autant meilleur que les souches incluses dans le vaccin correspondent aux souches de virus en circulation. Lorsque les souches vaccinales et les souches circulantes sont antigéniquement identiques, les TIV permettent d'éviter, chez des adultes en bonne santé de moins de 65 ans, 70-90% des gripes confirmées par laboratoire. Lorsque les souches diffèrent, l'efficacité des vaccins contre la grippe est réduite.

Tableau 3. Critères pour l'actualisation annuelle des vaccins contre la grippe saisonnière.

Le CHMP (Europe) utilise trois critères pour juger la réaction en anticorps à un vaccin contre la grippe :

- Le taux de séroconversion : le pourcentage de personnes avec un taux nul d'anti-HA avant vaccination et un taux après vaccination ≥ 1/40 ou, pour les échantillons de sérum avec un taux positif d'anti-HA avant vaccination, au moins une multiplication par 4 de ce taux initial
- Taux de séroprotection : le pourcentage de personnes qui atteignent après une vaccination un taux d'anti-HA d'au moins 1/40
- "Mean geometric titer ratio": la moyenne géométrique de l'élévation du taux.

	Personnes de 18-60 ans	Personnes ≥60 ans
Taux de séroconversion	≥ 40%	≥ 30%
Taux de séroprotection	≥ 70%	≥ 60%
Geometric mean titer ratio	≥ 2.5	≥ 2.0

Un de ces critères au moins doit être rempli pour une approbation d'un vaccin contre la grippe saisonnière.

Les vaccins contre la grippe donne une moins bonne protection chez les adultes plus âgés et chez les personnes fragilisées par une morbidité importante (cardiaque, pulmonaire, diabète, etc), même en présence d'une concordance parfaite entre les souches vaccinales et circulantes.

■ Accroître le pouvoir protecteur

Pour accroître le pouvoir protecteur des vaccins contre la grippe, prioritairement pour ceux qui courent un risque de complications graves suite à une grippe, on se tourne vers des méthodes pour augmenter l'immunogénicité de ces vaccins.

- Les vaccins à base de **virus inactivés entiers** (*whole inactivated vaccins*) sont plus immunogènes que les vaccins split ou sub-unit. Cette propriété repose sur la présence dans le vaccin d'un plus large spectre de protéines virales (NP, protéines de la matrice, etc) et d'ARN viral. Ces composants, qui ne sont plus présents dans les vaccins split et sub-unit, constituent des adjuvants naturels qui stimulent considérablement le système immunitaire inné et de cette manière permettent une réponse immunitaire adaptative plus forte (plus d'anticorps et de cellules T).

- Cette activation du système immunitaire inné est aussi obtenue par l'usage d'**adjuvants**. En ajoutant des émulsions huile/eau (MF59, AS03, AF03) aux vaccins split et sub-unit, on attire plus de granulocytes et de macrophages au site d'injection, ce qui entraîne une production accrue de signaux moléculaires (chimiotactisme) et ainsi un meilleur recrutement et une meilleure activation des cellules qui captent et présentent les antigènes vaccinaux aux lymphocytes T. Le résultat final de ce processus est d'obtenir des réponses humorale (taux d'anti-HA) et cellulaire (réactions des cellules T-helper) plus fortes.

- L'immunogénicité d'un antigène (peptide ou protéine recombinante) peut également être augmentée en le couplant à un virosome. Les **virosomes** sont des vésicules sphériques ayant un diamètre d'environ 150 nm, qui sont composées d'une membrane lipidique contenant les protéines membranaires d'un virus. Un type spécial de virosomes sont les *immunostimulating reconstituted influenza virosomes* ou IRIV. Ils contiennent l'hémagglutinine du virus Influenza et doivent leur effet adjuvant à leur structure et aux propriétés de l'hémagglutinine. D'autres protéines peuvent être liées à ces IRIVs et gagner ainsi en immunogénicité. Les vaccins humains qui utilisent la technologie du virosome (IRIV) sont les vaccins contre la grippe Inflaxal™ (Berna Biotech / Crucell Solvay) et contre l'hépatite A Hepaxal™ (Berna Biotech / Crucell).

- La peau constitue un obstacle à la pénétration dans le corps d'agents étrangers et de micro-organismes. La peau peut ainsi être considérée comme le plus grand organe immunitaire de l'organisme. En raison de la présence d'une grande quantité de cellules spécialisées, telle les cellules de Langerhans et les macrophages, la peau est mieux équipée que la plupart des autres tissus pour détecter les antigènes et induire, via une réaction immunitaire innée plus efficace, une réponse immunitaire adaptative plus forte et pour la maintenir. **La vaccination intradermique** est de ce fait la voie d'accès la plus directe et la plus efficace au système immunitaire.

Des études cliniques chez des adultes de 18-60 ans et ≥ 60 ans ont montré que l'administration intradermique de 15 μg d'HA (vaccin contre la grippe saisonnière) induisait une réponse immunitaire plus forte que le produit de contrôle injecté en intramusculaire. Chez les adultes plus jeunes (18-60 ans), 9 μg d'HA induisait une réponse aussi forte que 15 μg d'HA en intramusculaire (Leroux-Roels, 2008).

- Le vaccin vivant atténué contre la grippe (*live attenuated influenza vaccine*, LAIV) doit son efficacité au fait qu'il provoque une infection légère, souvent sub-clinique, qui mobilise un spectre plus large de phénomènes immunologiques que les vaccins inactivés contre la grippe.

LAIV est plus efficace chez l'enfant et significativement moins chez les adultes. Cette différence est peut-être attribuable au fait que les enfants (principalement les plus jeunes) n'ont pas encore d'immunité contre le virus de la grippe, ce qui induit lors d'une exposition au LAIV une infection et en conséquence une série de réactions immunologiques, dont l'apparition d'anticorps dirigés contre l'HA. Les adultes ont habituellement déjà développé une immunité contre la grippe et disposent donc aussi bien d'anticorps contre l'HA (et d'autres composants du virus) que de lymphocytes spécifiques au virus influenza. Une instillation nasale de LAIV n'induit chez eux pas d'infection, ou une très faible infection, ce qui limitera aussi fortement la réaction immunitaire (augmentation des taux d'anti-HA).

■ Conclusion

Nous disposons d'une variété de formes et de formulations de vaccins contre la grippe saisonnière. Les plus utilisés sont les vaccins inactivés split ou sub-unit (TIV). Ces vaccins sont efficaces et offrent une bonne protection chez les grands enfants et les adultes (également chez les femmes enceintes). Les TIV induisent aussi une protection chez les adultes de 65 ans et plus et les personnes fragilisées (affections chroniques du cœur, des poumons, etc; diabète; immunodéficience...). Il y a cependant un besoin de vaccins plus immunogènes pour ces groupes particuliers. L'adjonction d'adjuvants (émulsion huile/eau) aux vaccins contre la grippe saisonnière ou l'administration intradermique semble améliorer la

réponse à une dose standard de vaccin contre la grippe. Des études contrôlées, en double aveugle, comparant le taux de protection d'un vaccin amélioré avec le vaccin standard TIV sont nécessaires pour démontrer la supériorité du nouveau vaccin. Les vaccins vivants atténués (LAIV) semblent plutôt recommandés pour les enfants puisqu'ils induisent principalement à cette époque de la vie une bonne protection et une stimulation initiale (*priming*) plus large du système immunitaire que le TIV, incluant une réponse en anticorps mais également par les cellules T.

*Prof Geert Leroux-Roels
Centrum voor Vaccinologie - UGent*

Références :

- Black S, Nicolay U, Vesikari T et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(12), 1081-1085 (2011).
- Gravenstein S, Drinka P, Duthie EH et al. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42(3), 245-251 (1994).
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR. Recommendations and reports* 2010;59:1-62.
- Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *The Journal of hygiene*, 70(4), 767-777 (1972).
- Leroux-Roels I, Vets E, Freese R, Seiberling M, Weber F, Salamand C, Leroux-Roels G. Seasonal influenza vaccine delivered via intradermal microinjection: randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine* 2008;26:6614-6619.
- Schotsaert M, Saelens X, Leroux-Roels G. Influenza vaccines: T cell responses deserve more attention. *Exp Rev Vaccines*, 2012 (in press)

Vaccination contre la grippe saisonnière en 2012

Les groupes cibles de la vaccination contre la grippe saisonnière restent, pour la saison 2012 - 2013, identiques à ceux de l'année dernière.

Pour rappel, le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination contre la grippe saisonnière, par ordre de priorité décroissant, aux groupes de sujets suivants :

- Groupe 1: les personnes à risque de complications à savoir:
 - les femmes enceintes qui seront au deuxième ou troisième trimestre de grossesse au moment de la saison de la grippe. Elles seront vaccinées dès le deuxième trimestre de leur grossesse;
 - tout patient à partir de l'âge de 6 mois présentant une affection chronique sous-jacente, même stabilisée, d'origine pulmonaire (incluant l'asthme sévère), cardiaque (excepté l'hypertension), hépatique, rénale, métabolique (incluant le diabète), neuromusculaire ou des troubles immunitaires (naturels ou induits);
 - toute personne de 65 ans et plus;
 - les personnes séjournant en institution;
 - les enfants de 6 mois à 18 ans compris sous thérapie à l'aspirine au long cours.
- Groupe 2: le personnel du secteur de la santé.
- Groupe 3: les personnes vivant sous le même toit que
 - des personnes à risque du groupe 1;
 - des enfants de moins de 6 mois.

De plus, il est également conseillé de vacciner toutes les personnes de 50 à 64 ans compris, même si elles

ne souffrent pas d'une pathologie à risque telle que reprise dans le groupe A1. Outre le risque accru de les voir développer des complications en cas de grippe en raison de leur âge, il existe en effet une chance sur trois qu'elles présentent au moins un facteur augmentant le risque de complications. Ce risque est d'autant plus présent chez des fumeurs, des buveurs excessifs et des personnes obèses (BMI>30).

Enfin, étant donné le risque de co-circulation en Belgique de souches animales et humaines, la vaccination saisonnière sera proposée à certains groupes professionnels pour éviter le risque de réassortiment viral (échange de matériel génétique entre les virus de la grippe d'origine animale et ceux de l'influenza humaine). Ces groupes sont les éleveurs professionnels de volailles et de porcs ainsi que les membres de leurs familles vivant sous le même toit, et les personnes qui, du fait de leur profession, sont au contact de volailles ou de porcs vivants.

Le Folia Pharmacotherapeutica de juillet-août 2012 signale que « Les femmes enceintes au 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse constituent l'un des groupes à risque. Des données supplémentaires provenant d'études observationnelles récentes indiquent que la vaccination contre la grippe chez des femmes enceintes au 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse est sûre pour le fœtus: il n'y avait pas d'indices d'un risque accru de naissance prématurée ou d'enfants mort-nés suite à la vaccination. Ces études suggèrent que la vaccination pourrait avoir un effet protecteur contre la naissance prématurée ou l'accouchement d'un enfant mort-né, mais ceci doit être confirmé par des études supplémentaires ».

Le vaccin contre la grippe saisonnière 2012-2013 a une composition différente de celui de l'année dernière.

Le virus de la grippe pandémique A/H1N1 (A/California/7/2009) reste présent, mais deux autres composants (A/Victoria/361/2011 et B/Wisconsin/1/2010) ont été introduits. Les spécialités suivantes répondent aux normes de l'OMS pour 2012-2013: α -Rix® (voie IM), Agrippal® (voie IM), Inflexal V® (voie IM), Influvac S® (voie IM), Intanza® (voie intradermique), Vaxigrip® (voie IM). La voie sous-cutanée est conseillée en cas de contre-indication à une administration intramusculaire, comme par exemple en cas de traitement par anticoagulant.

Références :

- Vaccination contre la grippe saisonnière. Saison hivernale 2011-2012. Publication du Conseil Supérieur de la Santé n° 8750. http://www.health.fgov.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19072592_fr.pdf
- Influenza 2012-2013, Folia Pharmacotheapeutica juillet 2012. <http://www.cbip.be/Folia/Index.cfm?FoliaWelk=F39F07C>

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.