



Coqueluche

Vaccination cocoon

La stratégie de vaccination « cocoon » est insuffisamment suivie car complexe à mettre en place. Les infections à *Bordetella pertussis* continuent à faire des victimes. Le CSS a émis un nouvel avis en août 2013, recommandant aussi la vaccination des femmes pendant la grossesse.

Depuis le milieu des années '90, on assiste dans les pays avec une bonne couverture vaccinale, comme en Belgique, à un accroissement du nombre de cas de coqueluche, principalement chez des adolescents et des adultes, ainsi que chez des nourrissons de moins de 3 mois, non ou incomplètement vaccinés. A ce très jeune âge, la maladie peut être très grave et même mortelle. Depuis 2010, annuellement en Belgique, 1 à 5 décès de jeunes bébés surviennent suite à une coqueluche. Les adolescents et les adultes sont la principale cause de contamination des enfants. Chez eux, cette infection passe souvent inaperçue et se présente sous forme d'une toux persistante. L'entourage familial des bébés est responsable de trois quarts des contaminations.

Pour prévenir les cas de coqueluche chez les jeunes bébés, le Conseil Supérieur de la Santé recommandait depuis 2009 la vaccination «cocoon». Cette stratégie vise une réduction de l'infection et du portage chez les per-

Sommaire	Sommaire
Coqueluche p. 1 - 2 ►	- Vaccination cocoon
Sécurité p. 3 - 4 ►	- Aluminium
Prix Sabin p. 5 ►	- Anticorps maternels et protection des nouveau-nés
Hépatite B p. 5 - 7 ►	- Rappel des recommandations du CSS
Invagination intestinale p. 7 - 8 ►	- Vaccination contre le rotavirus : quoi de neuf ?
Prématurés p. 9 - 10 ►	- Aspects spécifiques de la vaccination

sonnes en contact avec l'enfant, pour ainsi réduire le risque de transmission de la bactérie aux bébés non ou incomplètement vaccinés.

Recommandations actuelles

Depuis août 2013, le Conseil Supérieur de la Santé recommande l'administration d'une dose de rappel du vaccin dTpa (vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche – dosage adulte) pour tous les adolescents et les adultes qui sont en contact régulier avec des petits enfants, quels que soient leurs antécédents (schéma complet ou incomplet) de vaccination contre la coqueluche.

Le groupe cible se compose de

- **chaque femme enceinte** entre la 24^{ème} et la 32^{ème} semaine de grossesse, indépendamment du fait qu'elle ait déjà reçu un rappel. La vaccination doit être répétée à **chaque grossesse**. Si la dose de rappel n'a pas été administrée pendant la grossesse, elle doit être administrée dès que possible après l'accouchement
- **le conjoint, les adolescents qui n'ont pas eu le rappel à 14-16 ans et les**

adultes qui entreront en contact avec le nouveau-né. Ils seront de préférence vaccinés quelques semaines avant la naissance

- les personnes qui professionnellement sont souvent en contact avec de jeunes enfants (le personnel soignant dans les services de pédiatrie, les maternités, les crèches, les assistantes maternelles...).

Ces personnes recevront une seule dose à l'âge adulte (sauf grossesse).

Etude dans la région gantoise

Une étude menée par une étudiante doctorante de l'UGent s'est attachée à déterminer dans quelle mesure l'avis du CSS était suivi, en 2012, dans la région gantoise. A cette époque, l'avis de 2009 était encore valide, prévoyant une vaccination de la mère aussitôt que possible après l'accouchement.

Un questionnaire a été adressé à 2.216 parents néerlandophones, dont un enfant était suivi entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} octobre 2012 dans la région gantoise

par *Kind & Gezin*. 518 d'entre eux (23,4%) ont renvoyé le questionnaire correctement complété, le plus souvent des mamans de niveau d'études élevé (59% étaient porteuses d'un diplôme de master) dont plus de la moitié (56%) étaient âgées de 31 ans ou plus.

Cette étude montre que la vaccination cocoon telle que recommandée par le CSS en 2009 n'est pas bien connue et est mal suivie par les nouvelles mères et leur partenaire. En outre, il semble exister de grandes disparités dans la manière dont certains hôpitaux gantois informent et conseillent les femmes enceintes et leur partenaire.

Information

Plus de la moitié (52,8%) des répondantes avaient reçu une information sur la stratégie de vaccination cocoon, via le gynécologue (56,8%), la sage-femme (31,8%), le pédiatre (12,1%) ou le médecin généraliste (11,7%). La probabilité pour les parents d'être informés varie principalement en fonction du lieu de l'accouchement, variant de 15% pour l'hôpital ayant le plus mauvais score à 84% pour le plus performant. L'âge, la nationalité et le diplôme le plus élevé obtenu par la mère ne représentent pas des prédicteurs significatifs du niveau d'information parmi cette population de femmes majoritairement hautement qualifiées.

Vaccination

Un peu moins de la moitié des femmes (46,8%) et de leur partenaire (46,7%) étaient vaccinés. La raison la plus importante de non vaccination était l'absence d'offre du vaccin. L'âge, la nationalité et le diplôme le plus élevé obtenu par la mère ne représentent pas des prédicteurs significatifs pour la couverture vaccinale. Il faut ici aussi attirer l'attention sur le biais de sélection dans la population étudiée. L'hôpital où l'accouchement se déroule a une grande influence sur la probabilité

d'être vacciné. La couverture vaccinale variait de 7,7% pour l'hôpital ayant le plus mauvais score à 91% pour le plus performant.

Conclusion

Cette étude montre que, dans la région de Gand, les jeunes parents sont insuffisamment informés sur la vaccination cocoon et de ce fait reçoivent trop peu souvent le rappel de vaccination contre la coqueluche. Les modalités pratiques de commande du vaccin pourraient aussi constituer un frein à la vaccination. Les grandes différences d'attitudes entre les différents hôpitaux étaient frappantes. Pour les hôpitaux, appliquer cette recommandation est un défi à relever, de façon à ce que les enfants jeunes susceptibles de contracter la coqueluche soient protégés. Qu'une telle politique porte ses fruits est souligné par la constatation qu'un hôpital a accru le taux de vaccination des mères de 25% à plus de 77% (et de 37% à 56% pour les partenaires) après que cet hôpital ait implanté activement une stratégie de vaccination cocoon. Cette stratégie reposait sur le renforcement de l'information par le pédiatre, l'administration de la vaccination de rappel à la mère pendant son séjour à la maternité et la délivrance d'une prescription de vaccin pour le partenaire.

Auteur du travail de master :
Eveline Dhondt.

Promoteurs : Isabel Leroux-Roels,
Geert Leroux-Roels
Centrum voor Vaccinologie UGent

Pour la pratique

Vous pouvez télécharger le formulaire de demande pour le Boostrix® sur le site de l'INAMI : http://www.cbip.be/PDF/RIZIV/5050000_FormDem_FR.pdf

Qui est concerné ?

- adolescent de plus de 16 ans qui en raison de l'existence d'une raison médicale et/ou sociale documentée n'a pas pu bénéficier de la vaccination préconisée entre 14 et 16 ans dans le calendrier vaccinal établi par le Conseil Supérieur de Santé et administrée dans le cadre des dispositions spécifiques de remboursement en exécution du protocole d'accord conclu entre l'Autorité fédérale et les Communautés;
- membre d'une famille avec un projet parental ou à l'occasion d'une grossesse :
 - les parents ou futurs parents du nouveau-né s'ils n'ont pas reçu de rappel de dTpa à l'âge de 14-16 ans;
 - les membres de la fratrie âgés de plus de 16 ans et qui n'ont pas atteint l'âge de 18 ans, et non à jour pour la vaccination dTpa.

Déclaration obligatoire

Toute suspicion de coqueluche sera déclarée au médecin inspecteur d'hygiène de la Fédération Wallonie- Bruxelles dans les 24 heures.

Il existe actuellement deux voies de déclaration possibles :

- a. Par téléphone: 070/246.046
- b. Par voie électronique, via le portail de la DG santé (<http://www.sante.cfwb.be/>) ou via <https://www.wiv-isp.be/matra/fiches/coqueluche.pdf>

Clinique et transmission

voir article sur

<http://www.vaxinfo.be/spip.php?rubrique19&lang=fr&retour=1>

Sécurité

L'aluminium : un adjuvant bien connu

Le Haut Conseil de la Santé Publique français s'est penché sur la question de la sécurité de l'aluminium comme adjuvant dans certains vaccins. Il conclut que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium.

Depuis quelques années, on peut lire régulièrement dans certains médias des nouvelles inquiétantes liées à l'usage de l'aluminium comme adjuvant dans certains vaccins.

L'origine de ces informations s'appuie principalement sur les publications d'une seule équipe de chercheurs français de l'hôpital Henri-Mondor à Créteil. Celle-ci a postulé, en 1997, un lien entre d'une part la survenue d'une « myofasciite à macrophages », un syndrome rare auto-immun ou inflammatoire et, d'autre part, des vaccins contenant de l'aluminium. Le point de départ a été la constatation histologique d'une accumulation de particules d'aluminium dans des cellules immunitaires chez des personnes ayant subi des biopsies dans le muscle deltoïde, en raison de plaintes de myalgies, arthralgies et faiblesse musculaire. Cette présence d'aluminium, pendant quelques jours, dans la zone d'administration d'un vaccin adjuvanté n'est pas anormale, mais elle représente selon l'équipe française bien un problème en cas de persistance encore 10 ans après la vaccination. En outre, d'autres symptômes ont été progressivement évoqués dans le même cadre, comme de la faiblesse musculaire, une fatigue chronique et des troubles cognitifs. En 2001, le même groupe a évoqué un lien possible entre la myofasciite à macrophages et une atteinte du système nerveux central, plus particulièrement une sclérose en plaque. Suite à de nou-

velles études menées au sein du même groupe et constatant que l'aluminium pouvait traverser la barrière hémato-encéphalique, des voix se sont élevées en France pour demander un moratoire sur l'utilisation de l'aluminium dans les vaccins. En réponse à cette demande, le ministre français de la santé a chargé le Haut Conseil de la Santé Publique français d'une mission d'investigation sur la sécurité de l'aluminium comme adjuvant vaccinal. Le Haut Conseil de la Santé Publique français a donc publié en 2013 une revue critique de la littérature et une analyse bénéfique/risques de l'aluminium comme adjuvant dans les vaccins, dans un dossier « Aluminium et vaccins » très argumenté.

■ Les adjuvants

L'ajout d'un adjuvant à un vaccin inactivé ou sous-unitaire est motivé par la nécessité d'amplifier la réponse immunitaire spécifique. En effet, contrairement aux vaccins vivants atténués qui simulent l'action des pathogènes et activent simultanément plusieurs procédures de l'immunité innée, les antigènes des vaccins inactivés ou sous-unitaires sont moins immunogènes et incapables d'induire une immunité protectrice comparable en efficacité et durée. Les adjuvants activent le système immunitaire inné et ainsi augmentent l'intensité et la durabilité de la réponse immunitaire. En outre, ils permettent de réduire la quantité d'antigènes vaccinaux et le nombre d'injections nécessaires pour immuniser un individu.

■ Les sels d'aluminium

L'usage des sels d'aluminium dans les vaccins est une pratique répandue dans le monde depuis les années '20, sans avoir fait l'objet de déclarations d'effets indésirables particuliers.

Leur action repose sur deux mécanismes principaux, présentés ici de manière simplifiée.

D'une part, les sels d'aluminium sont des précipités sur lesquels sont adsorbés les antigènes vaccinaux. Rappelons que la congélation des vaccins comportant des sels d'aluminium comme adjuvant « casse » ces liens d'adsorption, ce qui explique la perte de leur efficacité en cas de gel accidentel. Ce procédé favorise le dépôt prolongé des antigènes vaccinaux au site d'injection.

D'autre part, les sels d'aluminium activent les mécanismes de l'immunité innée. Ils provoquent une réaction chimique inflammatoire, qui se manifeste par une présence au site d'injection de plus de granulocytes et macrophages, par un recrutement et une activation accrue des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T; ainsi, la mémoire immunitaire est stimulée. Le résultat final de ce processus complexe est une meilleure réponse de l'immunité humorale (anticorps) et cellulaire (lymphocytes T et B mémoire).

Récemment, des chercheurs ont montré que certaines cellules en contact avec de l'aluminium sont contraintes de libérer leur propre ADN. La présence de cet ADN en dehors des cellules - un endroit où il n'est normalement pas - fonctionnerait comme un stimulant pour le système immunitaire et favoriserait fortement la réponse au vaccin.

L'existence de granulomes à aluminium au site d'injection de vaccins contenant cet adjuvant est connue depuis les années '80. Mais jusqu'à présent, rien ne permet d'affirmer un lien de causalité entre ces granulomes et des symptômes attribués à la myofasciite à macrophages. D'autre part, les effets toxiques de l'aluminium (à haute dose) sont bien connus. Plusieurs études ont cependant montré que ces doses toxiques ne sont jamais atteintes via l'administration de vaccins, même chez le nourrisson; c'est aussi le cas si l'on tient compte des sources naturelles d'aluminium comme par exemple l'eau de boisson et certains aliments.

Recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique français (2013)

- La plupart des vaccins inactivés et sous unitaires utilisés dans le monde contiennent des adjuvants qui conditionnent leur efficacité
- L'aluminium est l'adjuvant majoritairement utilisé
- Les sels d'aluminium sont ajoutés aux antigènes vaccinaux depuis 1920 sans qu'aucun pays ou instance officielle n'ait jamais remis en cause le bien-fondé de cette adjonction ni la sécurité des vaccins contenant cet adjuvant
- Les publications concernant des séries de cas de myofasciite à macrophages de l'adulte proviennent d'une seule équipe dans le monde; le lien entre la vaccination et la présence dans les muscles de granulomes contenant de l'aluminium est reconnu mais aucune étude dans la littérature ne permet d'affirmer le lien de causalité entre les signes cliniques rapportés et la présence de granulomes contenant de l'aluminium
- La symptomatologie décrite par cette seule équipe concerne principalement des adultes exposés à un nombre élevé de vaccinations contenant de l'aluminium (5 en moyenne) dans les 10 années antérieures. Cette symptomatologie n'est pas rapportée chez les nourrissons qui pourtant reçoivent proportionnellement plus d'aluminium provenant des vaccins en particulier dans les pays (Etats-Unis par exemple) qui ont, ou ont eu des schémas vaccinaux comportant un plus grand nombre d'injections
- La toxicité cérébrale de l'aluminium à de fortes doses est un fait connu et est responsable de manifestations cliniques distinctes de celles décrites comme associées à la myofasciite à macrophages
- Les résultats de récents travaux chez la souris (NDLR : du seul groupe de chercheurs de Créteil), dans des conditions expérimentales non transposables à l'homme et à la vaccination, apportent des éléments éclairant le mode de transport de l'aluminium dans divers organes, dont le cerveau, sans apporter d'éléments démontrant sa nocivité ni de lien entre une éventuelle présence

cérébrale et les manifestations cliniques de la myofasciite à macrophages

- La démonstration chez l'homme de facteurs génétiques pouvant favoriser le transport de l'aluminium dans le cerveau n'est pas apportée
- D'autres adjuvants que l'aluminium sont ou ont été utilisés par le passé. Rien ne montre à ce jour que leur efficacité et leur profil de tolérance leur confère une balance bénéfique/risque plus favorable que celle de l'aluminium
- La mise au point et l'enregistrement de vaccins comportant de nouveaux adjuvants et qui remplaceraient les vaccins contenant de l'aluminium (y compris de vaccins anciennement utilisés) nécessiteraient plusieurs années.

Ainsi, le Haut Conseil de la Santé publique

- Estime que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfices/risques
- Recommande la poursuite des vaccinations conformément au calendrier vaccinal en vigueur.

Discussion

Cet avis est cohérent avec les conclusions de plusieurs autres études récentes.

- Dans une revue systématique avec méta-analyse publiée par le *Lancet Infectious Disease* en 2004, les auteurs concluaient qu'il n'y avait aucune preuve que les sels d'aluminium contenus dans les vaccins causent des effets indésirables sérieux ou de longue durée et donc ne recommandaient pas la mise en place de recherches complémentaires.
- Selon une étude de 2011 publiée dans *Vaccines* par la FDA américaine, le risque potentiel de l'exposition à l'aluminium par les vaccins pédiatriques est extrêmement faible, et en tout cas largement inférieur aux avantages de la vaccination.

- Le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety*) de l'OMS a étudié en 2012 la sécurité de l'aluminium dans les vaccins et arrive à la conclusion qu'il n'y a jusqu'à présent aucune preuve d'un risque sanitaire et que les recommandations actuelles de vaccination ne doivent pas être modifiées.

Références :

- Haut Conseil de la Santé Publique. « Aluminium et vaccins ». Collection « Avis et rapports » ; 11 juillet 2013. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130711_aluminiumetvaccins.pdf
- T. Marichal, K. Ohata, D. Bedoret. DNA released from dying host cells mediates aluminium adjuvant activity. *Nature Medicine*. 2011 ; 17, 996-1002.
- McKee AS, Burchill MA, Munks MW et al. Host DNA released in response to aluminum adjuvant enhances MHC class II-mediated antigen presentation and prolongs CD4 T-cell interactions with dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 19 ; 110(12):E1122-31. doi : 10.1073/pnas.
- Beutler B, Eidenschenk C, Crozat K, Imler JL, Takeuchi O, Hoffmann JA, Akira S. Genetic analysis of resistance to viral infection. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(10): 753-66.
- Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonio C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines : systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis*. 2004 ; 4 (2) : 84-90.
- Robert J. Mitkus, David B. King, Maureen A. Hess et al. Updated aluminium pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine* 29 (2011) 9538-9543 doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.124
- www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/ucm284520.htm

Prix Sabin

Anticorps maternels et protection des nouveau-nés

Le prix Sabin, parrainé par GSK, a été remis en 2013 au Dr Elke Leuridan (Université Antwerpen), pour un travail de doctorat relatif à la présence et à la persistance des anticorps maternels chez les nouveau-nés.

À la naissance, la protection contre les maladies infectieuses est, de manière importante, conférée par les anticorps que le nouveau-né reçoit de la mère, via le placenta et le lait maternel. Ces anticorps disparaissent durant les premiers mois de vie, tandis que le système immunitaire de l'enfant se développe. L'intervalle entre la perte de la protection d'une protection par la vaccination de l'enfant doit donc être le plus bref possible.

La thèse primée décrit les résultats de plusieurs études prospectives menées en Province d'Anvers.

La persistance et la quantité des anticorps maternels contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle chez les bébés sont plus faibles qu'attendu. La durée médiane de présence des anticorps est de 2,6 mois pour la rougeole, de 3,6 mois pour les oreillons, de 2,1 mois pour la rubéole et de 2,4 mois pour la varicelle. Les enfants de femmes qui avaient été elles-mêmes vaccinées pendant l'enfance contre la rougeole, bénéficiaient d'une protection contre cette infection moindre et de moins longue durée pendant les premiers mois de leur vie que les enfants dont la mère avait fait la rougeole.

Pour la rougeole surtout, les conséquences de la maladie sont importantes lorsque celle-ci survient chez des bébés en bas-âge ; la fermeture de la fenêtre

de vulnérabilité est dès lors de la plus grande importance. Les résultats de cette thèse soutiennent la recommandation d'une administration précoce d'un vaccin contre la rougeole, lorsque les enfants voyagent vers des zones endémiques, émigrent ou durant une poussée épidémique. La vaccination contre la rougeole est alors plutôt administrée à partir de l'âge de 6 mois, avec une administration aussi à l'âge recommandé de 12 mois et à l'âge de 11-12 ans (schéma normal).

La coqueluche présente également une morbidité lourde chez les très jeunes bébés, trop jeunes pour être déjà complètement vaccinés. Lors de cette thèse, l'effet de la vaccination de rappel chez les femmes adultes a été étudié en terme de protection contre la coqueluche de leurs enfants successifs. Les résultats positifs soutiennent la stratégie «cocon», selon laquelle les proches et soignants du nouveau-né sont vaccinés contre la coqueluche. Mais en outre, les résultats confirment l'impact des recommandations actuelles du Conseil Supérieur de la Santé en Belgique, et du CDC aux Etats-Unis, d'administrer le vaccin aux femmes enceintes.

En résumé, les résultats de cette thèse aident à déterminer la politique en matière de vaccination durant la grossesse et de vaccination précoce des nouveau-nés. Ces résultats soulignent enfin l'importance de l'administration en temps recommandé des vaccins, conformément au calendrier officiel des autorités de santé.

*Dr Elke Leuridan
Centrum voor de Evaluatie van Vaccinaties (CEV)
Vaccin & Infectieziekten Instituut
Referentiecentrum Wereldgezondheidsorganisatie (WHO-Euro)
Universiteit Antwerpen*

Hépatite B

Rappel des recommandations du CSS

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a actualisé en 2013 les fiches de vaccination relatives à l'hépatite B. On peut souligner plus spécifiquement deux aspects de ces nouvelles recommandations : les pré-adolescents (11-12 ans) ont maintenant, en principe, été vaccinés lorsqu'ils étaient bébés ; les personnes diabétiques devraient bénéficier d'une vaccination systématique.

■ Enfants et adolescents

Le CSS rappelle que la vaccination systématique de deux cohortes d'enfants, les nourrissons et les pré-adolescents (11-12 ans), a démarré en Belgique en 1999. Depuis 2012, les cohortes de pré-adolescents ont donc, en principe, déjà été vaccinées en tant que bébé.

Il est actuellement recommandé d'insérer la vaccination universelle des nourrissons dans le schéma vaccinal de base en utilisant le vaccin hexavalent qui s'administre en quatre doses (8, 12, 16 semaines et 15 mois).

- Les pré-adolescents qui n'auraient pas reçu le schéma vaccinal au cours de leur petite enfance reçoivent une vaccination comportant trois doses d'un vaccin pédiatrique suivant le schéma 0, 1 et 6 mois.
- Un schéma de vaccination alternatif, approuvé pour les 11-15 ans, consiste en l'administration de deux doses d'un vaccin adulte à 0 et 6 mois. Le vaccin pédiatrique peut être utilisé jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. À partir de l'âge de 16 ans, un vaccin pour adulte est employé.

• Chez les pré-adolescents dont le schéma est incomplet, il suffit de donner les doses manquantes avec un vaccin adulte. Le schéma de rattrapage prévoit le respect d'un intervalle minimal de 4 semaines entre la dose 1 et 2, de 8 semaines entre la dose 2 et 3, ainsi que de 16 semaines entre la dose 1 et 3.

Aucun contrôle sérologique n'est conseillé après vaccination des enfants et adolescents.

Les nouveau-nés de **mères porteuses de l'antigène de surface hépatite B (HBsAg)** reçoivent une première dose de vaccin hépatite B monovalent (impérativement dans les 12 heures suivant la naissance). Simultanément, mais dans un autre site d'injection, une dose de 300 UI d'immunoglobulines spécifiques est également administrée. La vaccination se poursuit selon le schéma standard comportant quatre injections du vaccin hexavalent. Pour les prématurés de poids < à 2000g, une dose supplémentaire est donnée à 4 semaines (voir article «Prématurés»).

■ Adultes

Pour les personnes vaccinées en tant que nourrisson ou adolescent, aucune vaccination de rappel n'est actuellement recommandée. Les recommandations de vaccination pour les adultes à risques sont reprises ci-dessous.

• Remboursement INAMI

Le vaccin contre l'hépatite B est remboursé par l'INAMI pour certaines catégories de bénéficiaires, sur la base de l'approbation de la demande par le médecin conseil http://www.cbip.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/nIndex/GGR/Merk/MP_H.cfm);

- les hémophiles;
- les dialysés et les insuffisants rénaux chroniques candidats à la dialyse, l'autorisation de rembour-

sement étant basée sur une attestation établie par un médecin spécialiste attaché à un centre de dialyse; à partir de l'âge de 15 ans, on peut utiliser le vaccin contre l'hépatite B - Fentrix - indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (patients en pré-hémodialyse et hémodialysés) selon le schéma vaccinal: 0, 1, 2, 6 mois;

- les candidats à une transplantation d'organe;
- les patients qui, dans un avenir proche, recevront des transfusions massives au cours d'une intervention chirurgicale cardiaque ou à l'occasion d'une greffe artérielle périphérique, l'autorisation de remboursement étant basée sur une attestation établie par le chirurgien qui procédera à l'intervention;
- les bénéficiaires de 13 à 18 ans inclus, qui ne sont pas encore immunisés
- les patients souffrant de thalassémie majeure;
- les handicapés mentaux profonds;
- les bénéficiaires qui ont subi une greffe de moelle osseuse ou qui ont subi une transplantation du foie, quel que soit leur âge;
- le partenaire, membre de la famille ou vivant sous le même toit qu'un patient qui est positif pour l'antigène HBs.

• Autres groupes

Outre les groupes repris dans l'encadré «remboursement INAMI», la vaccination contre l'hépatite B est **recommandée** pour :

- les voyageurs qui se rendent dans des pays à endémicité élevée ou modérée, en fonction du comportement à risque, de la durée du séjour et de la fréquence des voyages.
- les personnes à partenaires sexuels multiples et/ou comportements à risques;
- les toxicomanes;
- les patients chez qui un diagnostic d'infection sexuellement transmissible (IST) a été posé;
- les personnes en souffrance hépatique chronique (non due à une hépatite B);

- **les personnes présentant un diabète de type 1 ou 2** (jusqu'à 60 ans).

La vaccination des diabétiques (extrait de l'avis du CSS)

Le CSS recommande la vaccination de tous les diabétiques âgés de moins de 60 ans. Les patients diabétiques (de type 1 ou 2) entre 23 et 59 ans présentent un risque relatif d'hépatite B aiguë de 2.1 (IC 95%: 1.6-2.8) par rapport aux personnes du même âge. Ce risque relatif s'élevait à 1.5 (IC 95%: 0.9-2.5) pour les personnes de plus de 60 ans. Ce risque accru est corrélé à l'utilisation partagée de glucomètres par différents patients qu'ils soient placés en institution ou hospitalisés ou non. Ce risque accru a également été décrit récemment en Belgique. Vu le risque plus faible d'infection au-delà de 60 ans et la possibilité moins importante d'une réponse efficace au vaccin à un âge plus avancé, la vaccination est recommandée jusqu'à 60 ans.

Référence :

Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60 (50): 1709-1711.

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

• Schémas vaccinaux

Deux **schémas de vaccination** peuvent être utilisés : 0, 1, 6 mois ou 0, 1, 2, 12 mois. Si ces schémas n'ont pu être suivis, des intervalles minimaux entre doses successives doivent être respectés. Pour un schéma en 3 doses, l'intervalle entre la dose 1 et la dose 2 doit être de minimum 4 semaines. Il sera de

8 semaines entre la dose 2 et la dose 3, avec un minimum de 16 semaines entre la dose 1 et la dose 3.

Pour la vaccination des adultes à risques, un contrôle sérologique des anticorps anti-HBs est recommandé, 1 à 3 mois après une primo-vaccination complète, c'est-à-dire entre le 7^{ème} et le 9^{ème} mois pour le schéma à 0, 1, 6 mois et entre le 13^{ème} et le 15^{ème} mois pour le schéma à 0, 1, 2, 12 mois. Si, à ce contrôle, le taux d'Ac anti-HBs est ≥ 10 UI/l, on considère, au vu de l'évidence scientifique actuelle, que le sujet est protégé à vie contre le risque d'une infection clinique à hépatite B et contre celui de devenir porteur chronique, même si le taux d'anticorps anti-HBs devait, à terme, descendre en dessous des 10 UI/l.

Si, suite à une vaccination complète d'un adulte, le taux d'anticorps anti-HBs est < 10 UI/l (et qu'une infection par l'hépatite B est exclue), on considère que le sujet est un non répondeur et qu'il n'est pas protégé contre l'hépatite B. Un schéma de revaccination peut être offert, soit en recommençant un schéma complet (p. ex. 0, 1, 6 mois), soit en suivant un schéma composé de l'administration de deux doses en même temps (muscle deltoïdien gauche et droit), suivi 2 mois plus tard par l'administration à nouveau de deux doses (muscle deltoïdien gauche et droit). Après ces schémas de revaccination, un contrôle sérologique des anticorps anti-HBs est réalisé. Si le taux reste < 10 UI, on n'administre pas de doses supplémentaires.

Références :

- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'hépatite B. Fiche « vaccination de l'adulte » - révision 2013. http://www.vaxinfopro.be/IMG/pdf/csshepatiteb_adulte2013.pdf

- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'hépatite B. Fiche « vaccination de l'enfant et l'adolescent » - révision 2013. http://www.vaxinfopro.be/IMG/pdf/vaccination_fiche_hepatite_b_enfant_ado.pdf

Invagination intestinale

Vaccination contre le rotavirus : quoi de neuf ?

Une association entre l'invagination intestinale et la vaccination contre le rotavirus a été évoquée pour la première fois en 1999 avec le Rotashield® (1). Il s'agissait d'un vaccin oral vivant réassortant rhesus-humain introduit dans le schéma de vaccination de routine des nourrissons nord-américains en 1998 (mais qui n'a jamais été utilisé en Europe). Une étude nationale cas-témoins réalisée aux Etats-Unis a confirmé cette association, avec un risque maximum survenant dans les 3 à 7 jours suivant la première dose de vaccin Rotashield®(2). L'excès de risque, estimé alors à une invagination sur 10.000 doses de vaccins, a conduit au retrait du Rotashield® du marché américain en 1999 (3).

Dès lors, les essais cliniques concernant les deux autres vaccins oraux vivants contre le rotavirus (le RotaTeq® et le Rotarix®) ont étudié un nombre très important de nourrissons (entre 60.000 et 70.000 enfants par essai) afin d'évaluer le risque potentiel d'invagination lié à ces nouveaux vaccins (4,5). Aucune augmentation du risque n'a été retrouvée dans les 30 à 42 jours suivant les deux doses de Rotarix® et les trois doses de RotaTeq® (4,5). Sur base de ces résultats d'efficacité et de sécurité, l'OMS a recommandé l'utilisation globale des deux vaccins tout en encourageant la surveillance de l'incidence des invaginations après leur utilisation en routine (6).

Il est possible que les études cliniques pivots du RotaTeq® et du Rotarix® n'aient pas eu la puissance suffisante permettant de détecter des effets secondaires survenant à une fréquence inférieure à un sur 50.000 (4,5). Des études après mise sur le marché de ces deux vaccins ont été réalisées et permettent à présent d'évaluer les risques pouvant survenir à une très faible fréquence

dans les pays à hauts et moyens revenus (7-10).

Une étude cas-témoins a été menée au Mexique et au Brésil et a mis en évidence un faible risque additionnel d'invagination après la première dose de Rotarix® au Mexique (environ 1 sur 51.000 enfants vaccinés) (7). Un risque encore plus faible a été retrouvé après la deuxième dose chez les enfants mexicains. Au Brésil, un très faible risque (un sur 68.000 enfants vaccinés) a été retrouvé seulement après la deuxième dose de Rotarix® (7). Les raisons de cette différence ne sont pas claires, mais pourraient être liées au fait qu'au Brésil, mais pas au Mexique, la première dose de Rotarix® est administrée avec le vaccin polio oral qui diminue la répllication virale du vaccin contre le rotavirus (8).

Des données sont également disponibles pour les pays industrialisés. Carlin et coll (9) ont analysé les données d'invagination en provenance d'Australie. Il existe dans ce pays un enregistrement de qualité des cas d'invaginations et des statistiques robustes concernant les vaccins administrés. En Australie, les différents États ont utilisé durant la même période soit le Rotarix®, soit le RotaTeq® ce qui a permis de comparer le risque d'invagination suite à la vaccination dans des populations très similaires et durant la même période (9). Les résultats de l'étude montrent que les deux vaccins sont associés à un risque accru d'invagination dans les trois semaines après la première dose, ainsi que durant la première semaine post-dose 2 (incidence relative d'invagination durant la semaine après la première dose de vaccin de 6,8 pour le Rotarix® et de 9,9 pour le RotaTeq®) avec un risque maximal durant la première semaine post-dose 1 comme au Mexique (7) et avec un risque également accru mais plus faible après la deuxième dose de chaque vaccin (9).

Deux premières études de surveillance après mise sur le marché aux Etats-Unis n'ont pas montré d'association entre la vaccination par RotaTeq® et le risque

d'invaginations (10,11). Par contre, Yen et al (12) on rapporté une faible augmentation de l'incidence des invaginations après l'introduction du RotaTeq® aux Etats-Unis.

Tout récemment, le risque d'invagination après vaccination contre le rotavirus a été évalué de manière minutieuse sur un très grand nombre d'enfants vaccinés aux Etats-Unis (13,14). Deux études indépendantes ont été réalisées après mise sur le marché: le programme *Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring* (PRISM) de la FDA qui était basé sur la surveillance des données hospitalières, des données d'urgences et ambulatoires de trois grands groupes d'assurances (13) et le programme *Vaccine Safety Datalink* (VSD) du CDC qui a suivi une cohorte d'enfants enrôlés dans 6 institutions de soins (14).

L'étude PRISM (*Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring*) a montré qu'il existait un risque excédentaire d'environ 1,5 cas d'invagination par 100.000 enfants vaccinés après la première dose de RotaTeq®, sur la base de 8 cas d'invagination diagnostiqués parmi environ 500.000 vaccinés dans les 21 jours suivant la vaccination (13). Aucun risque additionnel n'a été retrouvé pour les deuxièmes et troisièmes doses (13). Par contre, l'étude VSD n'a pas montré d'augmentation de risque d'invagination après vaccination par le RotaTeq®, sur base de 4 cas d'invagination rapportés parmi 493.000 vaccinés dans les 7 jours après la première dose (14). Cependant, l'étude VSD a montré une augmentation significative du risque d'invagination dans les 7 jours suivant la première et la deuxième dose de Rotarix® (5,3 par 100.000 nourrissons vaccinés après l'administration de deux doses de Rotarix®), sur base de 6 cas documentés parmi environ 200.000 doses administrées (14).

■ Discussion

Les résultats de ces études épidémiologiques récentes sont difficilement comparables, car elles recourent à des méthodologies différentes.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces études et quelles sont leurs implications en termes cliniques et de santé publique? Les données en provenance des Etats-Unis, d'Australie, du Mexique et du Brésil plaident toutes en faveur d'un risque minime mais réel d'invagination suite à la vaccination par RotaTeq® ou Rotarix® (15,16). Ce risque est, cependant, très faible, de l'ordre de 1 à 5 par 100.000 nourrissons vaccinés. Etant donné ce faible risque et l'impact majeur que ces deux vaccins ont eu sur la réduction des hospitalisations, des visites aux Urgences et dans certaines circonstances, des décès associés aux infections à rotavirus, il demeure évident que les bénéfices de la vaccination contre le rotavirus dépassent de loin les risques liés aux invaginations (15,16). Il a, par exemple, été calculé que dans la cohorte de 4,5 millions nourrissons qui naissent chaque année aux Etats-Unis, la vaccination contre le rotavirus prévient 53.000 hospitalisations et 170.000 visites aux Urgences pour gastroentérite au prix de 45 à 213 cas d'invaginations (17). En Australie, on estime annuellement à 14 le nombre d'invagination en excès contre une diminution de plus de 6.500 hospitalisations pour gastroentérites depuis l'introduction des deux vaccins (9).

A ce jour, de nombreuses questions demeurent cependant sans réponses. Quel est le mécanisme physiopathologique induisant ces rares cas d'invaginations? Le risque d'invagination est-il similaire pour les deux vaccins? Existe-t-il un groupe d'enfants à plus haut risque? Les bénéfices en termes de santé publique sont très importants et dépassent de loin le faible risque d'invagination, certainement dans les pays développés où surviennent la grande majorité des décès liés aux infections à rotavirus (16),

Prof. Philippe Lepage, Huderf.

Références :

- Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine—United States, 1998–1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:577–81.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344:564–72.

- Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11–22.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human bovine(WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354:2283–33.
- WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2009 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:518.
- Patel M, López-Collada V, Bulhões M, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011; 364:2283–92.
- Greenberg HB. Rotavirus vaccination – Act two. *N Engl J Med* 2011;364:2354–5.
- Carlin JB, Macartney K, Lee KJ, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's national immunisation program. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1427–34.
- Shui I, Baggs J, Patel M, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA* 2012; 307:598–604.
- Zickafoose JS, Benneyworth BD, Riebschleger MP, Davis MM. Hospitalizations for intussusception before and after the reintroduction of rotavirus vaccine in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:350–5.
- Yen C, Tate JE, Steiner CA, Cortese MM, Patel MM, Parashar UD. Trends in intussusception hospitalizations among US infants before and after implementation of the rotavirus vaccination program, 2000–2009. *J Infect Dis* 2012; 206:41–8.
- Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after Rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014; 370:503–12.
- Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, et al. Risk of intussusception after monovalent Rotavirus vaccination. *N Engl J Med* 2014;370:513–9.
- Parashar UD, Orenstein WA. Intussusception and Rotavirus vaccination: Balancing risk against benefits. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1435–37.
- Glass RI, Parashar UD. Rotavirus vaccines - Balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med* 2014; 370:568–70.
- Cortese M. Estimates of benefits and potential risks of rotavirus vaccination in the U.S. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices Meeting, Atlanta, June 20, 2013 (<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-jun-2013.html>).

Prématurés

Aspects spécifiques de la vaccination

Le Conseil Supérieur de la Santé a émis des recommandations spécifiques de vaccination pour les prématurés.

Le message général véhiculé dans un passé récent était d'appliquer le calendrier de vaccination classique aux prématurés selon leur âge chronologique, sans retarder l'administration des vaccins (par exemple sans tenir compte d'un âge corrigé). L'avis émis en 2013 apporte de nombreuses précisions.

■ Caractéristiques des prématurés vis-à-vis de la vaccination

Les prématurés nés à moins de 37 semaines et les enfants dont le poids de naissance est inférieur à 2.500g présentent un risque accru d'infections : plus particulièrement coqueluche, influenza, *Haemophilus influenzae* de type b et pneumocoques.

En outre, le CSS souligne une morbidité et une mortalité plus élevées que parmi les enfants nés à terme. Les raisons en sont multiples : présence d'anticorps maternels en moindre quantité, immaturité du système immunitaire, présence de formes de comorbidité qui fragilisent ces enfants.

Il est heureusement possible d'éviter une part de ces infections grâce à une vaccination administrée en temps utile. Cependant, les prématurés présentent souvent une réponse immunitaire plus faible après vaccination que des enfants nés à terme, ainsi qu'une diminution plus rapide des anticorps après la primovaccination.

La réponse immunitaire après l'administration de rappel est par contre très bonne, même pour les prématurés

dont la réponse immunitaire après primovaccination était réduite.

■ Sécurité

Généralement, les vaccinations sont bien tolérées par les prématurés. Cependant, parmi les prématurés instables, des cas d'apnée et de bradycardie ont été décrits après administration du vaccin hexavalent.

Le CSS recommande donc que les prématurés hospitalisés et vaccinés pour la première fois soient placés sous monitoring cardiorespiratoire lors de l'administration de ce vaccin. C'est particulièrement important si leur poids est encore inférieur à 2.000g au moment de la vaccination.

Les prématurés qui ont présenté un incident cardiorespiratoire (apnée et bradycardie) après l'administration de leur première dose de vaccin doivent de préférence être placés en observation cardiorespiratoire durant 24 à 48 heures après l'administration de la 2^{ème} dose de vaccin.

Aucune mesure particulière ne doit être prise chez les prématurés n'ayant pas manifesté de problème lors de la première administration du vaccin ou ayant déjà quitté l'hôpital au moment de la première vaccination.

■ Vaccin hexavalent (DTPa-IPV-Hib-Hep B)

Les études montrent qu'après les 3 doses de la primovaccination, données à 8, 12 et 16 semaines, les taux d'anticorps contre la diphtérie, le tétanos, l'hépatite B et la polio-3 sont inférieurs (bien que suffisamment protecteurs) chez les prématurés en comparaison à des bébés nés à terme. Pour l'*Haemophilus influenzae* type b, la situation est moins favorable puisque les bébés de très petit poids (moins de 1.000 g) ou grands prématurés (moins de 28 semaines) ont une réponse amoindrie à la vaccination (60% de séroprotection seulement après

primovaccination). Un poids à l'âge de 6 mois inférieur au percentile 10 est le principal facteur prédictif de cette mauvaise réponse immunologique. En conséquence, le CSS recommande d'administrer précocement la dose de rappel, à 13 mois (plutôt qu'à 15 mois). La réponse immunitaire des prématurés à ce rappel est comparable à celle des enfants nés à terme.

■ Mères porteuses de l'antigène HBS

Pour les enfants, dont les prématurés, nés de mère porteuse de l'antigène de surface HBs de l'hépatite B, une administration d'une dose de vaccin contre l'hépatite B et d'immunoglobulines hyperimmunes est impérative dans les 12 h suivant la naissance. En outre, chez les prématurés de poids < 2.000g, une deuxième dose sera donnée à l'âge de 4 semaines.

■ Vaccin antipneumococcique conjugué (PCV 13)

Les bébés reçoivent normalement un schéma en 3 doses (2+1, c'est-à-dire à 8 et 16 semaines et à 12 mois).

Pour les enfants prématurés, le CSS recommande d'administrer une dose supplémentaire, en recourant à un schéma en 4 doses (3 +1, c'est-à-dire à 8, 12 et 16 semaines et à 12 mois). Si la réponse immunitaire chez les prématurés après les 3 premières doses est plus faible, elle reste cependant satisfaisante et protectrice.

■ Vaccin contre les méningocoques du sérotype C

Le CSS recommande d'administrer ce vaccin simultanément à la 4^{ème} dose de vaccin hexavalent, à l'âge de 13 mois (au lieu de 15 mois chez les enfants non prématurés).

■ Vaccin RRO

La recommandation du CSS est identique pour tous les jeunes enfants, prématurés ou non : en présence d'un risque accru d'exposition à la rougeole (épidémie, voyage en zone endémique), une dose supplémentaire doit être administrée à partir de l'âge de 6 mois. Cette dose supplémentaire doit être suivie de l'administration, conformément au calendrier vaccinal, d'une dose à 12 mois, puis vers 10-12 ans.

■ Vaccin contre le rotavirus

Les prématurés ont un risque accru de complications suite à une gastroentérite à rotavirus : déshydratation, etc. La recommandation du CSS est donc de vacciner tout prématuré, comme les autres enfants, à partir de l'âge de 6 semaines, et en débutant au plus tard avant 16 semaines, avant de pouvoir administrer soit les 2 doses du vaccin monovalent avant l'âge de 24 semaines, soit les 3 doses du vaccin pentavalent avant l'âge de 32 semaines.

Pour la pratique

Un bébé prématuré recevra

- le vaccin hexavalent (DTPa-IPV-Hib-Hep B) à 8, 12 et 16 semaines, puis à 13 mois
- le vaccin antipneumococcique à 8, 12, 16 semaines, puis à 12 mois
- le vaccin contre les méningocoques du groupe C à 13 mois
- les autres vaccins selon le même calendrier que les enfants nés à terme.

Référence :

Fiche « Vaccination du prématuré ».
Révision 2013. Conseil Supérieur de la Santé.
http://www.vaxinfo.be/IMG/pdf/vaccination_premature_06112013.pdf

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.