

SOMMAIRE du Vax Info n° 83 - mai 2019

- 1 - HPV : Rapport du KCE sur l'impact de la vaccination des garçons
- 2 - Pneumocoque : Nouvel avis du CSS pour les enfants
- 3 - Pneumocoque : Evolutions épidémiologiques
- 4 - Sécurité : Qu'y a-t-il dans un vaccin ?

1 - HPV

Rapport du KCE sur l'impact de la vaccination des garçons

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) a publié un rapport sur l'impact médical et économique de la vaccination des garçons contre l'HPV. Le KCE confirme que la vaccination contre l'HPV des garçons âgés de 9 à 14 ans a un rapport coût/bénéfices positif. Entre-temps, les deux communautés ont décidé d'étendre la vaccination contre l'HPV aux garçons à partir de septembre 2019.

Depuis 2010, des programmes de vaccination destinés aux filles de 12 à 14 ans ont été organisés en Flandre et, depuis 2011, à Bruxelles et en Wallonie. Ils ont été introduits sur la base d'une recommandation du Conseil supérieur de la santé datant de 2007, visant uniquement à prévenir le cancer du col utérin. Ce programme de vaccination a beaucoup de succès en Flandre, se traduisant par une couverture vaccinale de 91% (pour toutes les doses). Cependant, le succès est moindre à Bruxelles et en Wallonie, car seules 36 à 50% des filles y sont vaccinées.

Dans l'intervalle, il a été établi que le virus HPV était également responsable d'autres cancers, notamment les cancers anogénitaux et oro-pharyngés. En conséquence, les recommandations ont été révisées dans la plupart des pays occidentaux et une vaccination des garçons est également à l'ordre du jour dans notre pays. En 2017, le Conseil supérieur de la santé a adapté son [avis \[https://www.health.belgium.be/fr/avis-9181-papillomavirus-humain\]](https://www.health.belgium.be/fr/avis-9181-papillomavirus-humain). Il recommande dorénavant de vacciner les filles et les garçons entre 9 et 14 ans. Cette option de vaccination est également adoptée par la plupart des autres pays occidentaux. Une telle extension d'un programme de vaccination a évidemment un impact médical et économique. Il a été demandé au KCE de préciser cet impact (rapport coût-efficacité).

Epidémiologie des infections à HPV

Chaque année en Belgique, plus de 1.000 nouveaux cas de cancer sont causés par le papillomavirus humain (HPV). Il ne s'agit pas seulement de cancers du col utérin, mais aussi de cancers plus rares touchant le vagin, la vulve, le pénis et l'anus. Les trois derniers sont en augmentation dans notre pays. Au cours des dernières décennies, il a également été démontré que l'HPV était à l'origine d'un nombre croissant de cancers de la gorge (tumeurs oro-pharyngées). Un quart de tous ces cancers surviennent chez l'homme.

Tableau 1. Nombre de cancers attribuables au HPV (2015)

Type de cancers	Hommes	Femmes	% du total de ces cancers dus au HPV
Col utérin		634	100%
Anus	69	114	88%
Vulve		40	18%
Vagin		30	71%
Pénis	57		29-61%
Oro-pharynx	126	52	25%

En outre, le papillomavirus est également responsable des **verrues anogénitales** (condylomes acuminés), qui touchent entre 13.000 et 20.000 hommes et femmes chaque année. Les verrues anogénitales surviennent principalement chez les jeunes adultes (avec un pic avant 24 ans chez les femmes et entre 25 et 29 ans chez les hommes). Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes y sont principalement exposés ; selon un réseau de médecins généralistes, ils ne représenteraient qu'environ 20% des cas. Dans environ 95% des cas, les HPV du type 6 et du type 11 en sont la cause. Les vaccins 4-valent (HPV4) et 9-valent (HPV9) couvrent ces deux types d'HPV.

Une infection à HPV a également été associée à une **fertilité altérée**, tant chez l'homme que chez la femme. Par souci de complétude, mentionnons aussi la **papillomatose respiratoire récurrente**, une tumeur rare et bénigne des voies respiratoires.

L'efficacité des vaccins contre l'HPV

Globalement, le rapport du KCE rapporte que les trois vaccins sur le marché (2-valent Cervarix™, 4-valent Gardasil™ et 9-valent Gardasil 9™) protègent contre 90% des lésions précancéreuses causées par les types d'HPV contenus dans les vaccins. Cette efficacité est particulièrement élevée chez les personnes "naïves" (qui n'ont jamais été en contact avec le virus).

Il existe peu ou pas de données probantes sur l'efficacité des vaccins contre l'HPV vis-à-vis des lésions précancéreuses du pénis et de l'oropharynx, ce qui explique pourquoi ces dernières ne constituent pas une indication officielle de ces deux vaccins. L'efficacité des vaccins HPV4 et HPV9 contre les verrues ano-génitales causées par les types de HPV contenus dans les vaccins est élevée, dépassant 95% chez les sujets naïfs.

Pour le cancer du col utérin, HPV2 et HPV4 fournissent tous deux un certain niveau de protection croisée contre les types de HPV à haut risque autres que ceux qu'ils contiennent, en particulier 31, 33 et 45 (qui sont inclus dans le vaccin HPV9), mais HPV2 semble plus efficace à cet égard. Cette meilleure protection croisée peut expliquer la meilleure efficacité de HPV2 contre les lésions précancéreuses avancées et les cancers du col provoqués par tous les types de HPV.

Une étude montre aussi une protection croisée significative de HPV2 contre les infections anales persistantes chez les femmes, mais il n'existe pas de données pour les lésions précancéreuses. HPV4 ne montre pas de protection croisée chez les hommes contre des lésions de l'anus, du pénis et les verrues ano-génitales dues à des types HPV que ce vaccin ne contient pas.

En ce qui concerne les cancers oro-pharyngés, HPV2 ne semble pas efficace contre les infections persistantes dues à 17 autres types.

Dans les pays où plus de 50% des filles sont vaccinées, on observe une diminution significative des verrues anogénitales chez les hommes de 15 à 39 ans et chez les femmes de 20 à 39 ans, ce qui suggère l'existence d'un effet indirect.

Dans les pays où moins de 50% des filles sont vaccinées, on n'observe aucun effet significatif sur les verrues ano-génitales ou les infections par HPV 16 et 18. Ceci ne peut toutefois pas être considéré comme une absence d'effet indirect car celui-ci met plus de temps à se manifester lorsque la couverture est faible.

Rapport coût-efficacité de la vaccination des garçons

Le KCE a étudié différents scénarios. La littérature médico-économique montre que, pour prévenir tous les cancers susmentionnés, il serait rentable d'étendre la vaccination des seules filles aux garçons, quel que soit le vaccin utilisé. Avec un faible taux de vaccination parmi les filles (comme c'est le cas à Bruxelles et en Wallonie), cette extension augmenterait encore le rapport coût/efficacité.

Egalité entre garçons et filles

Le KCE considère que la décision d'étendre la vaccination aux garçons devrait également s'appuyer sur l'argument de l'égalité entre garçons et filles : proposer le vaccin uniquement aux filles est préjudiciable aux garçons car, chez les hommes également, le cancer lié à l'HPV survient.

La vaccination des filles offre bien une protection indirecte à leurs futurs partenaires sexuels, car elles les contamineront moins avec des virus. Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) ne pourront pas bénéficier de cette protection indirecte. La vaccination de tous les garçons garantirait donc que certains comportements sexuels ne soient pas stigmatisés, car tous les futurs HSH seraient vaccinés avant qu'ils ne deviennent sexuellement actifs.

Faisabilité et acceptabilité

Enfin, outre les questions cliniques et économiques relatives à l'extension du programme de vaccination aux garçons, il convient de prendre en compte des questions importantes concernant la faisabilité et l'acceptabilité. Étant donné que les garçons ne font pas partie du programme de vaccination actuel, le passage à une vaccination généralisée aura un impact majeur sur l'organisation des écoles et des services de santé.

La question de l'acceptabilité d'une vaccination généralisée ne doit pas non plus être sous-estimée, car la vaccination actuelle des filles rencontre beaucoup de réticences, en particulier en Wallonie où la couverture vaccinale est faible et où les groupes de pression anti-vaccination sont plus actifs.

La revue de la littérature du KCE montre que, dans les régions où le taux de vaccination des filles est faible, comme à Bruxelles et en Wallonie, il serait encore plus intéressant d'un point de vue strictement économique d'augmenter la vaccination des filles au lieu d'étendre cette vaccination aux garçons, mais cela irait à l'encontre du principe de l'égalité des sexes.

Extension de la vaccination aux garçons

Entre-temps, les deux communautés ont décidé d'étendre la vaccination contre l'HPV aux garçons, à partir de septembre 2019.

- En Communauté flamande [<https://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatie-tegen-hpv>], le vaccin contre l'HPV est mis à disposition gratuitement pour la vaccination des garçons dès la première année de l'enseignement secondaire ou dans certaines sections de l'enseignement spécialisé pour les garçons d'âge correspondant de 12 ans.
- En Fédération Wallonie-Bruxelles [<http://www.vaccination-info.be/vaccinations-recommandees/enfant-de-11-14-ans/vaccination-contre-le-papillomavirus-humain-responsable-des-cancers-du-col-de-luterus>], le vaccin sera mis gratuitement à la disposition de tous les garçons fréquentant une année scolaire déterminée.

Références :

Thiry N, Gerkens S, Cornelis J et al. Synthèse. Analyse coût-efficacité de la vaccination des garçons contre le virus HPV [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_308B_Vaccination_HPВ_garcons_Synthese.pdf]. Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2019. KCE Reports 308Bs. D/2019/10.273/12.

2 - PNEUMOCOQUE

Nouvel avis du CSS pour les enfants

Le Conseil supérieur de la santé (CSS) a publié une nouvelle recommandation sur la vaccination des nourrissons contre le pneumocoque. Au vu des données épidémiologiques les plus récentes, il recommande de remplacer l'actuel vaccin conjugué à 10 valences (PCV10, Synflorix) par le vaccin conjugué à 13 valences (PCV 13, Prevenar) pour la vaccination des enfants de moins de deux ans.

Le *Streptococcus pneumoniae* est à l'origine de plusieurs pathologies incluant des infections invasives (IIP) telles la méningite, la septicémie, la pneumonie et l'otite avec bactériémie, ou la bactériémie occulte et des infections des muqueuses non invasives comme les pneumonies communautaires sans bactériémie (CAP - *community acquired pneumonia*), les otites moyennes aiguës (OMA) et les sinusites.

Infections invasives à pneumocoques

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée chez tous les nourrissons. La vaccination contre le pneumocoque a été introduite en 2004 et a été généralisée pour les enfants, à partir de 2007 à l'aide du vaccin conjugué 7-valent PCV7, puis depuis 2011 à l'aide du vaccin conjugué 13-valent PCV13. En juillet 2015 (Flandre) et en mai 2016 (Communauté française), le PCV13 a été remplacé par le PCV10 à dix valences.

La priorité en termes de santé publique aux yeux du Conseil Supérieur de la Santé est la prévention des infections invasives à pneumocoque (IIP) particulièrement dans le groupe cible des enfants de moins de 2 ans.

Sans tenir compte des effets indirects potentiels de la vaccination de l'enfant dans la population adulte non vaccinée (augmentation progressive des sérotypes non vaccinaux et tendance à la hausse de l'incidence globale des IIP), l'évolution épidémiologique des IIP constatée en Belgique depuis la modification du choix du vaccin (PCV13 => PCV10) montre une augmentation du nombre total d'IIP, du nombre d'IIP lié au sérotype 19A et une absence de modification des IIP liées aux ST non vaccinaux.

Il convient donc de proposer le vaccin offrant la protection la plus large contre ces infections sévères compte tenu de notre épidémiologie locale dans le groupe cible et de son évolution suite à l'introduction des différents vaccins conjugués.

A l'heure actuelle, le vaccin correspondant le mieux à ces exigences est un vaccin 13-valent contenant les serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F. C'est la raison pour laquelle il est, compte tenu des données disponibles à ce jour, proposé de passer au vaccin 13-valent dans le cadre des programmes des pouvoirs publics lorsque les conventions actuelles conclues par les communautés arriveront à échéance. Le présent avis pourrait être révisé en fonction de nouvelles données scientifiques.

Schéma vaccinal

- Pour les nourrissons : 3 doses de vaccin conjugué (2+1) aux âges de 8, 16 semaines et 12 mois (primovaccination complète).
- Pour les prématurés (< 37 sem), un schéma en 4 doses est recommandé (3+1) aux âges de 8, 12, 16 semaines et 12 mois.

Effets indésirables

Les vaccins conjugués sont généralement bien tolérés.

Les effets indésirables les plus souvent cités sont : fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité. Un érythème ou une induration/tuméfaction au site de vaccination (2,5 cm–7,0 cm) sont plus fréquents après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés (âgés de 2 à 5 ans).

Le vaccin contre le pneumocoque est administré

- simultanément avec le vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, l'*Haemophilus influenzae* de type B et l'hépatite B, aux âges de 8 et 16 semaines
- et simultanément avec le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) à l'âge de 12 mois.

Ces vaccins sont administrés en deux sites différents.

Références :

Conseil supérieur de la santé. [Vaccination contre le pneumocoque. Enfants et adolescents \[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9519_avis_vaccination_pneumocoque_enfants_.pdf\]](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9519_avis_vaccination_pneumocoque_enfants_.pdf)

Vax Info 83 - fin de l'article "Pneumocoque : Nouvel avis du CSS pour les enfants"

3 - PNEUMOCOQUE

Evolutions épidémiologiques

Depuis l'introduction de la vaccination généralisée contre les pneumocoques, en 2007, on observe globalement une tendance à la baisse du nombre de cas d'infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les enfants âgés de moins de 16 ans. En 2017 et 2018, environ 2 ans après l'introduction du vaccin conjugué 10-valent PCV10, on observe cependant, par rapport à 2015, une évolution des principaux sérotypes (ST) responsables de l'IIP chez les enfants de moins de 2 ans.

Outre les infections invasives, le pneumocoque est responsable d'un grand nombre d'infections bactériennes des voies respiratoires supérieures et inférieures. Par exemple, le Conseil supérieur de la santé (CSS) cite une étude qui a montré que, entre 2008 et 2009, 73,9% des pneumonies communautaires sans bactériémie (CAP - *community acquired pneumonia*) ayant entraîné une hospitalisation en Belgique, chez des enfants de moins de 15 ans, étaient causées par *S. pneumoniae*. 80% des otites moyennes aiguës (OMA) sont également causées par *S. pneumoniae* et/ou *Haemophilus influenzae*. L'incidence annuelle des OMA chez les enfants de moins de 4 ans est estimée par le CSS, en Belgique, à 136/1.000.

Le diagnostic de l'infection à pneumocoque est basé, entre autres, sur une sérologie montrant une hausse significative des anticorps.

Vaccination

La vaccination contre le pneumocoque a été introduite dans notre pays en 2004 et a été généralisée en 2007 pour les enfants au moyen du vaccin conjugué PCV7, puis à partir de 2011 au moyen du PCV13. En juillet 2015 (Flandre) et en mai 2016 (Fédération Wallonie - Bruxelles), le PCV13 a été remplacé par le PCV10.

Grâce à la vaccination, les cas d'IIP dus aux sérotypes présents dans le PCV7 ont presque disparu chez les enfants de moins de 16 ans, dans un contexte de taux de vaccination supérieur à 95% dans les 3 Régions depuis 2011.

L'impact de la vaccination se traduit également par le remplacement des sérotypes circulant, et plus spécifiquement le remplacement des sérotypes contenus dans les vaccins par des sérotypes non contenus dans les vaccins.

Sérotypes présents dans les vaccins conjugués

Vaccin	Sérotypes
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV10 (Synflorix™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F
PCV13 (Prevenar13™)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F + 3, 6A, 19A

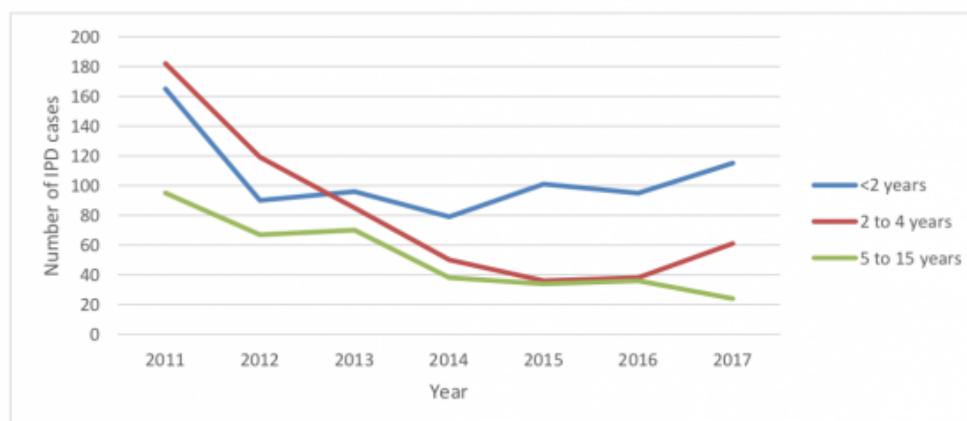
Evolution des infections invasives à pneumocoque

En 2017, le CNR a reçu 200 souches de *Streptococcus pneumoniae* issues de prélèvement de sites normalement stériles chez les enfants (≤ 15 ans), soit une augmentation par rapport à 2016 (169 cas) et 2015 (171 cas). Le nombre de cas était le plus élevé chez les enfants de moins d'un an (67 cas), suivis par les enfants d'un an (48 cas) et de deux ans (32 cas). En 2017, la provenance des 200 souches est la suivante : 67,5% de Flandre (n=135), 18,5% de Wallonie (n=38) et 15,5% de Bruxelles (n=27).

Une augmentation récente s'observe dans le groupe des enfants de 2 à 4 ans, passant de 38 cas en 2016 à 61 cas en 2017. Pour les enfants de 5-15 ans, le nombre de cas rapporté a diminué de 36 cas en 2016 à 24 cas en 2017.

Si l'on compare le nombre de cas d'IPD en Flandre, en Wallonie et à Bruxelles, on observe une augmentation du nombre de cas dans le groupe de moins de deux ans uniquement en Flandre. Chez les enfants de 2 à 4 ans, cette tendance à la hausse est observée dans les trois régions. Au cours des trois premiers trimestres (janvier à septembre) de 2018, 95 IIP ont été rapportés.

Nombre de cas d'infections invasives à pneumocoques enregistrés chez les enfants ≤ 15 ans, par catégorie d'âge et par année de diagnostic, 2011-2017, Belgique (Source des données : CNR *S. pneumoniae*, UZ Leuven).



En 2017 et 2018, environ 2 ans après l'introduction du PCV10, on observe, par rapport à 2015, une évolution des principaux sérotypes (ST) responsables de l'IIP chez les enfants de moins de 2 ans. On relève surtout une forte augmentation du sérotype 19A.

- En 2015, les sérotypes les plus importants étaient 12F (21%), 10A (16%), 33F (9%) et 38 (7%). 94% des IIP étaient alors causés par des sérotypes non présents dans les vaccins conjugués, 2% par les sérotypes présents dans PCV10 et PCV13 et 4% par des sérotypes présents uniquement dans PCV13, mais pas dans PCV10 (ST 19A 2% et ST 3 2%)
- En 2017 et pendant les trois premiers trimestres de 2018, respectivement 78% et 66% des IIP étaient provoqués par des sérotypes non présents dans les vaccins conjugués. En 2017, 3% des IIP étaient en lien avec des sérotypes présents à la fois dans le PCV10 et le PCV13, et 18% avec des sérotypes présents uniquement dans le PCV13, mais pas dans le PCV10 : 14,7% étaient causés le sérotype 19A, contre 2,1% en 2016 et 4% par le sérotype 3.
- Cette tendance se poursuit au cours des trois premiers trimestres de 2018, 30% des IIP étant dus à des sérotypes présents uniquement dans le PCV13, mais pas dans le PCV10 (6% ST3 et 24% ST19A). ST19A (24%), ST12F (11%), ST24F (9,5%) et ST3 (6%) sont donc les sérotypes d'IIP les plus importants chez les enfants de moins de 2 ans au cours des trois premiers trimestres de 2018.

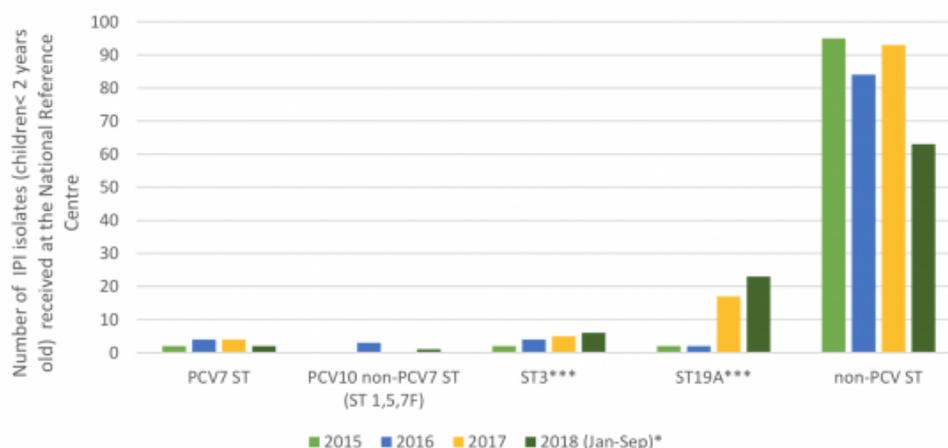
IPD < 2 years	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018* (Jan-Sep)
Number of labs	100	102	98	97	100	103	95	
Number of cases with ST determination	163	91	95	79	101	96	120	95
non PCV ST (%)^{ix}	31,3	65,9	84,2	88,6	94,0	86,5	78,3	66,3
ST12F (%)	7,4	16,5	10,5	22,8	20,8	10,4	15,0	10,5
ST10A (%)	3,1	1,1	8,4	12,7	15,8	9,4	8,3	3,2
ST33F (%)	1,8	5,5	12,6	8,9	8,9	9,4	10,0	5,3
ST 24F (%)	4,9	7,7	12,6	3,8	5,0	4,2	7,5	9,5
ST38 (%)	2,5	4,4	4,2	1,3	6,9	2,1	1,7	0,0
PCV10 non PCV 7 (%)^{xx}	24,5	14,2	6,3	1,3	0,0	3,1	0,0	1,1
PCV13 non PCV10 ST (%)^{xxx}	39,3	16,5	8,4	7,6	4,0	6,3	18,3	30
ST19A (%)	38,0	14,3	6,3	5,1	2,0	2,1	14,2	24,2
ST 19 A (number of cases)	62	13	6	4	2	2	17	23
ST 3 (%)	0,0	1,1	2,1	2,5	2,0	4,2	4,2	6,3

^x = sérotypes autres que 4,6B,9V,14,18C,19F,23F,1,5,7F,3,6A,19A

^{xx}=sérotypes 1,5,7F

^{xxx}= sérotypes 3,6A,19A

Figure et tableau : évolution des sérotypes (ST) à l'origine de l'infection invasive à pneumocoques (IIP) chez les enfants de moins de deux ans (données du Centre National de Référence de *S. pneumoniae*). PCV : vaccin antipneumococcique conjugué. *Données de janvier à septembre 2018 inclus ; *** sérotypes inclus dans le vaccin conjugué à 13 valences (PCV13) mais pas dans le vaccin conjugué à 10 valences (PCV10).



Portage de pneumocoques

Il existe également des données sur les porteurs de pneumocoques chez les enfants belges (âgés de 6 à 30 mois), collectées chaque année dans des crèches depuis la saison d'hiver 2015-2016(dans le cadre d'une étude menée par UAntwerpen, en collaboration avec le laboratoire de référence sur les pneumocoques). La détection par culture montre que le niveau de portage des sérotypes contenus dans le vaccin (PCV10 ou PCV13) est resté relativement stable, à l'exception du sérotype 19A. Le sérotype 19A était rarement retrouvé initialement : chez moins de 1% des enfants (\pm 2 enfants/760) en 2015-2016, dont 61% étaient atteints de pneumocoque. Mais depuis peu, il est détecté plus souvent (> 5%) : d'après des données préliminaires de 2017-2018, on le retrouve chez 44 enfants des 953 enfants testés, dont 68% portaient le pneumocoque.

Conclusion

La tendance à la hausse du nombre de cas total d'infections invasives à pneumocoques chez les enfants de 2-4 ans dans les 3 régions et chez les enfants de moins de 2 ans en Flandre, ainsi que l'augmentation du nombre de cas causé par le sérotype 19A (compris dans le vaccin PCV-13 mais pas le PCV-10), incite à la vigilance. C'est la raison pour laquelle le CSS recommande dans son nouvel avis de remplacer le PCV10 par le PCV13.

Références

- Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre le pneumocoque. Enfant et adolescent [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9519_avis_vaccination_pneumocoque_enfants_.pdf]. 2018
- National Reference Center for Invasive *S. pneumoniae*. Report National Reference Centre invasive *S. pneumoniae* 2017-2018 [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017-2018.pdf].
- Boon N, Wyndham-Thomas C, Lagrou K et al. La surveillance épidémiologique des infections invasives à pneumocoques – 2017 [<https://epidemio.wiv-isp.be/ID/reports/La%20surveillance%20épidémiologique%20des%20infections%20invasives%20à%20pneumocoques%20-%202017.pdf>]. Sciensano, Rapport annuel VPD 2017.
- Wouters I, Van Heirstraeten L, Desmet S et al. Nasopharyngeal *s. pneumoniae* carriage and density in Belgian infants after 9 years of pneumococcal conjugate vaccine programme [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1731616X?via%3Dihub>]. *Vaccine*. 2018. 36 (1) : 15-22

Vax Info 83 - fin de l'article "Pneumocoque : Evolutions épidémiologiques"

4 - SECURITE

Qu'y a-t-il dans un vaccin ?

La formulation ou la composition d'un vaccin est d'une grande importance pour son efficacité, sa sécurité et sa durée de conservation. Outre la partie active, un vaccin contient un certain nombre d'excipients et éventuellement certaines substances résiduelles. Dans cet article, nous discutons des différents composants d'un vaccin.

La notice des vaccins contient la liste de tous les ingrédients pouvant figurer dans un vaccin.

Nous pouvons diviser les composants en trois groupes.

- **Eléments actifs** : ce sont des parties de virus ou de bactéries contre lesquelles une protection est construite.
- **Excipients** : ce sont des substances ajoutées au vaccin pour en améliorer l'efficacité, en prolonger la durée de conservation et en faciliter l'administration.
- **Substances résiduelles** : il s'agit des résidus de substances utilisées au cours du processus de production du vaccin. Après la production, ils sont retirés du vaccin autant que possible. De très petites quantités peuvent encore subsister dans le produit final.

1. Eléments actifs des vaccins

Les éléments actifs d'un vaccin sont des bactéries ou virus morts ou atténués, des particules de bactéries ou de virus, ou des toxines bactériennes. Ces antigènes garantissent que l'organisme développe une résistance vis-à-vis des bactéries, des virus et des toxines contre lesquels le vaccin est fabriqué. Nous pouvons diviser les éléments actifs en trois groupes.

Groupe 1 : Virus ou bactéries, vivants atténués

Les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle et les rotavirus contiennent des virus vivants mais atténués. Le vaccin historique contre la variole, à base de vaccine, contenait également un virus vivant atténué. De plus, certains vaccins contre les bactéries, tels que le vaccin oral contre la fièvre typhoïde et le vaccin contre la tuberculose (BCG), contiennent des bactéries vivantes atténuées.

Diverses techniques de production sont utilisées dans la production de vaccins vivants atténués. Par exemple, on peut recourir à un virus animal apparenté moins virulent (tel que le virus de la vaccine), à une atténuation chimique (par exemple le vaccin antirabique), à un passage dans des cultures cellulaires (par exemple les vaccins antirougeoleux et antirubéoleux) ou à des techniques de recombinaison (par exemple vaccin antigrippal administré par voie intranasale).

Ces vaccins vivants atténués ne peuvent plus causer de maladie grave, mais ils induisent une très bonne réponse immunitaire (cellulaire et humorale) de notre corps, qui assure une protection durable (généralement toute la vie).

L'inconvénient de ces vaccins est qu'ils peuvent parfois provoquer des effets indésirables qui se manifestent comme une forme très affaiblie du tableau clinique de la maladie correspondante. Ces vaccins ne doivent pas être administrés aux personnes présentant un trouble de l'immunité cellulaire ni aux femmes enceintes car ils présentent un risque potentiel pour ces personnes elles-mêmes ou pour l'enfant à naître. Chez ces personnes, le virus affaibli peut avoir le même effet que le virus d'origine, non affaibli (« type sauvage »).

Groupe 2 : particules de bactéries ou de virus

De nombreux vaccins contiennent des virus ou des bactéries inactivés ou des parties sélectionnées de ces microorganismes. On les décrit sous le vocable de "vaccins inactivés". Les vaccins inactivés produisent généralement une immunité moins large, essentiellement humorale, et également moins durable que les vaccins vivants atténués. C'est pourquoi une revaccination périodique (rappel) est nécessaire.

- Dans certains vaccins, tels que les vaccins contre la fièvre typhoïde, la coqueluche (cellules entières), les vaccins antigrippaux injectables et le vaccin antipoliomyélitique inactivé (vaccin injectable IPV), on utilise des micro-organismes entiers (inactivés chimiquement ou thermiquement). Certains vaccins, tels ceux contre le pneumocoque, l'*Haemophilus influenzae* de type b et le méningocoque C, utilisent les polysaccharides capsulaires des bactéries respectives. L'immunogénicité des polysaccharides purs est relativement limitée, ce qui les rend impropres à une utilisation chez les jeunes enfants. En couplant chimiquement (conjugaison) les polysaccharides capsulaires à une protéine porteuse, ils peuvent également être utilisés chez les nourrissons et une mémoire immunitaire est également générée, ce qui confère une protection de plus longue durée. En tant que protéine porteuse, les anatoxines diphtérique et tétanique sont utilisées. Ces vaccins sont appelés vaccins "conjugués".
- Les vaccins fragmentés ("split") et sous-unitaires ("subunit") ne contiennent pas de particules virales complètes et intactes, mais respectivement des particules virales chimiquement fractionnées ou des protéines purifiées dans lesquelles d'autres composants viraux ont été éliminés. Souvent, seules quelques protéines soigneusement sélectionnées du virus ou de la bactérie sont utilisées comme antigènes pour la composition du vaccin. Dans les vaccins sous-unitaires, les microorganismes sont d'abord cultivés dans des cultures cellulaires, puis les antigènes sont éliminés par voie chimique. Des exemples en sont les vaccins contre l'encéphalite japonaise, la rage (culture cellulaire) et le vaccin inactivé contre la grippe.
- Dans les vaccins à ADN recombinant, tels que le vaccin acellulaire contre la coqueluche, le vaccin contre l'HPV et le vaccin contre l'hépatite B, des techniques de recombinaison de l'ADN sont utilisées pour produire des vaccins sous-unitaires.

Groupe 3 : Toxine bactérienne

Les symptômes du tétanos et de la diphtérie ne sont pas causés par la bactérie, mais par la toxine produite par la bactérie. Dans la production de vaccins contre ces maladies, les bactéries sont cultivées de manière à produire la toxine. Celle-ci est rendue inoffensive par un traitement chimique : on l'appelle alors « anatoxine ». Cette dernière ne provoque pas la maladie, mais induit une bonne réponse immunitaire. Ces vaccins sont également des vaccins dits "inactivés".

Groupe 4 : Vaccins ADN

Un nouveau développement repose sur ce que l'on appelle les vaccins à ADN et à vecteur recombinant. Ceux-ci sont encore en phase de test. La médecine vétérinaire dispose déjà de vaccins à ADN contre le virus du Nil occidental, entre autres.

- Dans les vaccins à ADN, aucun matériel infectieux atténué ou tué n'est utilisé. Le vaccin est obtenu en clonant un ou plusieurs gènes de microorganismes pathogènes, qui codent pour des protéines provoquant une réponse immunitaire, dans un plasmide bactérien et produit par des techniques d'ADN recombinant. Lorsque le vaccin est injecté, les gènes correspondants sur le plasmide sont exprimés dans des cellules humaines, après quoi la cellule hôte produira des antigènes et activera le système immunitaire. Dans un vaccin à ADN, la cellule humaine devient elle-même le producteur du vaccin. Des études sur des modèles animaux ont démontré qu'un vaccin à ADN peut susciter une réponse immunitaire et protéger un hôte contre l'infection. Des vaccins à ADN contre la grippe, l'herpès, la fièvre jaune, le virus du Nil occidental et le zika sont en cours de développement ou en cours de test.
- Les vaccins à vecteur recombinant utilisent des virus ou des bactéries atténués inoffensifs comme vecteurs pour introduire de l'ADN microbien dans les cellules du corps. Avec un virus comme porteur, on utilise le fait que le virus se multiplie en déposant son matériel génétique dans la cellule humaine. En recombinant ce matériel génétique avec le matériel génétique de l'agent pathogène contre lequel on veut vacciner, le virus fonctionne comme une sorte de transporteur. Lorsqu'une bactérie est utilisée comme vecteur, on se base sur le fait que l'ADN code la bactérie pour qu'elle présente sur sa membrane extérieure les antigènes auxquels le système immunitaire réagit. Ces vaccins imitent en réalité une infection naturelle. Actuellement, de tels vaccins contre le VIH, la rage et la rougeole sont en cours de développement.

2. Excipients

Pour améliorer l'efficacité du vaccin, un vaccin contient des excipients. Les excipients sont des substances qui ont fait l'objet d'une recherche approfondie en matière de sécurité et pour lesquelles on dispose d'une longue expérience. Les substances auxiliaires contenues dans les vaccins peuvent être divisées en trois groupes.

Emulsifiants et stabilisants

Ces agents sont ajoutés afin que le vaccin puisse être administré de façon optimale et ait une meilleure stabilité. Des exemples en sont des sucres (sucrose, sorbitol, etc), le glutamate, des polysorbates (Tween™), l'albumine, la gélatine, etc.

La gélatine est la cause la plus courante de réactions allergiques graves après l'administration d'un vaccin. Des réactions allergiques anaphylactiques à la gélatine très rares ont été rapportées après l'administration du vaccin RRO (environ 1 cas par 2 millions de doses). Chez les personnes présentant une allergie grave avérée à la gélatine, l'utilisation de vaccins contenant de la gélatine n'est pas

recommandée.

Adjuvants

Ce sont des moyens qui stimulent le système immunitaire. Les vaccins constitués de virus ou de bactéries complets contiennent des adjuvants « endogènes » (ADN, ARN, composants capsulaires). Ces adjuvants endogènes non seulement assurent une bonne production d'anticorps, mais sont également responsables d'effets secondaires plus prononcés. Les vaccins très purs, tels que les vaccins sous-unitaires ou les vaccins à protéines recombinantes, ne contiennent pratiquement aucun adjuvant endogène. Des substances spécifiques doivent donc être ajoutées à ces vaccins modernes et sûrs pour activer la réponse immunitaire protectrice de l'organisme. Ces excipients ne sont pas nocifs, mais peuvent entraîner une augmentation des effets secondaires légers et transitoires, tels que des rougeurs, un gonflement et une douleur autour du site d'administration.

- Les **sels d'aluminium** sont l'excipient le plus couramment utilisé dans les vaccins. Les sels d'aluminium assurent une libération lente et une meilleure absorption du vaccin par le système immunitaire. La quantité d'aluminium qui pénètre dans le corps via toutes les vaccinations reste en dessous des niveaux admissibles. La quantité d'aluminium qu'un enfant reçoit via les vaccins au cours des six premiers mois de sa vie (environ 4,4 mg) est inférieure à celle qu'il reçoit du régime alimentaire (environ 7 mg par l'allaitement, 39 mg avec un biberon de lait ordinaire et 117 mg avec un biberon de lait à base de soja). Au fil des 80 dernières années au cours desquelles les composés d'aluminium ont été largement utilisés à l'échelle planétaire dans les vaccins humains, aucun effet nocif lié à l'usage de l'aluminium n'a été identifié.
- Récemment, d'autres adjuvants ont également été développés. L'association MPL-aluminium est appelée **AS04** et est utilisée dans les vaccins contre l'hépatite B (Fendrix™) et contre le papillomavirus humain (Cervarix™). Les émulsions huile dans eau, dont le squalène est le principal composant, sont utilisées dans un vaccin contre la grippe saisonnière (Fluad™, adjuvant **MF59**, squalène uniquement) et dans un vaccin contre la grippe pandémique (Pandemrix™, adjuvant **AS03**, une association de squalène et de tocophérol).

Agents de conservation

Un agent de conservation est destiné à rendre le vaccin plus durable et à éviter sa détérioration. Un conservateur empêche la contamination par une bactérie, une levure ou une moisissure. En raison des techniques de production améliorées, il faut utiliser moins d'agents de conservation que par le passé. Les conservateurs sont présents à très faible dose dans les vaccins et ne sont donc pas considérés comme nocifs pour l'homme. Le thiomersal et le formaldéhyde sont des exemples de conservateurs dans les vaccins.

- **Thiomersal**

Le thiomersal est un composé d'éthylmercure qui était parfois utilisé dans les vaccins inactivés en raison de son effet désinfectant. En 1997, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis a été obligée de dresser une liste des aliments et des médicaments auxquels des composés du mercure étaient ajoutés. La mesure visait à réduire l'exposition au mercure. Comme aucune norme de sécurité n'avait encore été établie pour l'éthylmercure, il a aussi été décidé de réduire fortement son utilisation dans les vaccins.

- **Formaldéhyde**

Le formaldéhyde est utilisé lors de la production et du stockage des vaccins, pour empêcher les bactéries indésirables de se développer. Il est également utilisé pour réduire la toxicité des toxines des bactéries de la diphtérie et du tétanos, afin d'obtenir des anatoxines appropriées à la vaccination. Avant que les vaccins ne soient conditionnés en seringues ou flacons, le formaldéhyde, tout comme les éventuels antibiotiques, en sont extraits. Une quantité minimale de formaldéhyde peut néanmoins persister dans le vaccin. Du formaldéhyde peut également être ajouté à la fin de la production du vaccin pour améliorer la durée de conservation. C'est donc à la fois une matière résiduelle et une substance auxiliaire. La quantité résiduelle de formaldéhyde dans le vaccin n'est pas nocive pour la santé. Le corps humain contient une petite quantité de formaldéhyde nécessaire au métabolisme. Le formaldéhyde est également naturellement présent dans de nombreux fruits et légumes et empêche la croissance des bactéries et des champignons, prolongeant ainsi la durée de conservation. Une dose de 0,5 ml de vaccin contient entre 0,05 mg et 0,1 mg de formaldéhyde (soit 0,1-0,2 mg / ml). Le formaldéhyde peut avoir une influence (nocive) sur le corps lorsqu'il est pris par voie orale à raison de 50-100 mg / kg par jour. À titre de comparaison : dans une poire de 100 grammes, une moyenne de 5 mg de formaldéhyde (50 mg / kg) est présente. Le formaldéhyde figure également sur la liste des substances cancérigènes. Cependant, ce n'est le cas qu'avec une exposition par l'air. Le formaldéhyde par injection, comme dans les vaccins, n'est pas cancérigène.

- **2-Fenoxyethanol**

Le 2-fenoxyethanol est utilisé comme conservateur dans certains vaccins comme le Boostrix™, l'Imovax™, l'Avaxim™, etc.

3. Substances résiduelles dans les vaccins

Les substances résiduelles sont des restes de produits qui sont utilisés au cours du processus de culture des virus et des bactéries et de production du vaccin. Ces substances sont éliminées autant que possible avant le conditionnement en seringues ou flacons, mais il peut en subsister de petites quantités dans le vaccin final. Ces quantités sont si faibles qu'elles n'affectent pas la santé.

Restes de milieu de culture

Les bactéries et les virus doivent être cultivés pour fabriquer des vaccins. Leur multiplication nécessite un milieu de culture approprié. Les

virus ont besoin d'une culture de cellules vivantes pour se multiplier. Les cultures sur cellules d'organes (ou d'animaux) sont dans la plupart des cas remplacées par des cultures cellulaires. Ces cellules peuvent être continuellement cultivées sans l'utilisation de nouveaux donneurs. Pour les oreillons et la rougeole, il s'agit d'une culture cellulaire d'un embryon de poulet et pour la rubéole, d'une culture cellulaire de cellules humaines. Les cultures cellulaires sont également appelées lignées cellulaires.

Les œufs de poule incubés sont utilisés comme un milieu favorable pour la production des vaccins contre la grippe et contre la fièvre jaune.

Dans la pratique, il a été constaté que les vaccins contenant des protéines résiduelles d'œuf de poule ne posaient pratiquement aucun problème aux personnes allergiques aux protéines d'œuf de poule, car la quantité de protéines d'œuf de poule pouvant subsister dans le vaccin est très faible. Diverses études ont également montré que les personnes allergiques aux protéines d'œuf de poule peuvent être vaccinées normalement. Pour des raisons de sécurité, les personnes qui ont déjà manifesté une réaction violente après avoir mangé des œufs peuvent se soumettre à un test cutané, préalablement à une vaccination contenant d'éventuels résidus de protéines de poulet.

Antibiotiques

Des antibiotiques sont ajoutés au cours du processus de production des vaccins afin d'empêcher le développement des bactéries indésirables. Avant que les vaccins ne soient conditionnés en seringues ou en flacons, ces excipients sont retirés des vaccins. Il arrive que de très petites quantités (traces) d'antibiotiques persistent dans les vaccins. Les résidus d'antibiotiques dans les vaccins ne provoquent presque jamais d'effets secondaires. En effet, les antibiotiques contenus dans les vaccins sont des antibiotiques différents de ceux administrés habituellement par voie orale aux bébés et aux jeunes enfants, tels que la pénicilline.

Ces antibiotiques ne provoquent pas de réactions aiguës mais peuvent provoquer, à titre exceptionnel, une réaction allergique de type retardée. Un exemple en est une réaction cutanée au site de la vaccination. Ces réactions peuvent provoquer des démangeaisons sans gravité qui disparaissent naturellement en quelques jours.

Parfois, les enfants sont allergiques à la néomycine, à la streptomycine ou à la polymyxine. Ceci doit être signalé par les parents à l'infirmière ou au médecin avant la vaccination. En consultation, il sera ensuite déterminé si la vaccination est justifiée.

Levure

Le vaccin contre l'hépatite B est produit dans des cellules de levure qui fabriquent l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), protéine vaccinale. Des traces de cette levure peuvent être trouvées dans le produit final d'un processus de production complexe. Chez les personnes présentant une hypersensibilité aux levures, celles-ci peuvent provoquer une réaction allergique grave (environ 1 cas par 600.000 doses). Par conséquent, il est recommandé d'administrer ce vaccin (Engerix-B) en milieu hospitalier pour les personnes présentant une réaction anaphylactique connue à la levure.

Lactose

Certains vaccins tels qu'Infanrix™ contiennent des quantités minimales de lactose. Rien n'indique que ces quantités minimales puissent poser un problème chez les nourrissons intolérants au lactose.

Chez les nourrissons atteints de galatosémie, il existe un risque théorique que le lactose soit converti en glucose et en galactose. En raison des graves conséquences de la charge de galactose chez ces enfants, il est conseillé de ne pas administrer de vaccin contenant des traces de lactose, pour des raisons de sécurité.

ADN

L'ADN de cellules embryonnaires peut se retrouver dans des vaccins (tels que ceux contre l'hépatite A, la rubéole et la varicelle) du fait qu'ils sont produits à partir de cellules embryonnaires humaines. Cependant, il s'agit de quantités extrêmement faibles d'ADN très fragmenté, à partir duquel aucune protéine complète ne peut être formée et qui ne peut être incorporé à l'ADN cellulaire.

En 2010, de l'ADN d'une souche virale non pathogène dérivée du circovirus porcin de type 1 a été trouvé dans plusieurs lots du vaccin oral contre le rotavirus (Rotarix™). Après avoir évalué les informations disponibles, l'EMA a conclu que la présence de cet ADN ne présentait pas de risque pour la santé.

Référence :

- ▶ *Rijksvaccinatieprogramma : Wat zit er in een vaccin ?* [<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/wat-zit-er-in>]
- ▶ Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K. *Handboek Vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk*. 2011. www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-ingredients [<http://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-ingredients>]