

Hépatites A et B

UN VACCIN COMBINÉ

Un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B est maintenant disponible dans notre pays. Il peut offrir des avantages en terme de confort, de compliance et de coût d'administration. Le recours à cette combinaison est utile pour toute personne qui devrait être protégée simultanément contre les deux infections.

Des études récentes, menées à l'Université de Gand et d'Anvers, ont étudié la réponse immunitaire à ce vaccin combiné hépatite A - hépatite B. Les résultats ont été présentés au Congrès International de Médecine du Voyage (Genève 24-27 mars 1997).

Description de l'étude

156 jeunes adultes (âgés de plus de 18 ans) ont été inclus dans une étude randomisée en double aveugle. Tous étaient en bonne santé et présentaient des tests hépatiques normaux et une absence de marqueurs pour les hépatites A et B.

Les volontaires ont été répartis en 3 groupes, recevant chacun des vaccins en provenance de 3 lots différents.

Le vaccin contient 720 Unités Elisa d'antigène de l'hépatite A et 20 µg d'antigène HBs, et comme adjuvant de l'hydroxide d'aluminium.

Le vaccin a été administré en intramusculaire dans le deltoïde sur base d'un schéma 0, 1 et 6 mois.

Des échantillons sanguins ont été prélevés aux mois 1, 2, 6 et 7 pour évaluer l'immunogénicité du vaccin.

On a mesuré les anticorps anti-HBs (hépatite B) et anti-HAV (hépatite A), respectivement avec les tests Abbott Ausab et Boehringer Mannheim Enzymun.

Les effets secondaires du vaccin ont été enregistrés le jour de chaque administration, ainsi que les trois jours suivants.

Toutes les réactions locales ont été notées (douleur, rougeur, gonflement), ainsi que les réactions générales comme une fièvre supérieure à 37,5°C, des maux de tête, un malaise ou une fatigue. Les autres évènements ont été relevés depuis le départ de l'étude jusqu'au moment du dernier prélèvement au 7^{ème} mois.

Sommaire

● HÉPATITES A ET B p. 1 - 2

- Un vaccin combiné

Efficacité, tolérance et indications.

● HÉPATITES VIRALES AIGUËS p. 3

- Médecins vigies

Incidence des cas d'hépatites virales aiguës détectés sur base de signes cliniques.

● GRIPPE p. 4

- Bilan 96 - 97 et vaccin 97 - 98

Bilan de la dernière saison; composition du vaccin 97 - 98.

● VACCINATION ANTI-PNEUMOCOCCIQUE p. 5, 6, 7 et 8

- Une étude chez l'enfant

- Une évaluation économique

- Commentaire

Pour en savoir plus sur cette vaccination recommandée notamment à toutes les personnes de plus de 60 ans.

Résultats

Le vaccin combiné a induit une rapide production d'anticorps contre l'hépatite A, telle que tous les vaccinés ont eu une séroconversion dans les 30 jours après l'administration de la seconde dose et restaient positifs jusqu'au moment du rappel à 6 mois. Après celui-ci, les volontaires présentaient une multiplication par un facteur de 8 à 10 du taux d'anticorps.

La réponse immunitaire est similaire à celle obtenue avec le vaccin monovalent donné en 3 doses; elle n'est pas supérieure à celle obtenue suite à l'administration de 2 doses de 1440 UE. Elle est également équivalente à celle obtenue dans des études où les vaccins monovalents contre les hépatites A et B étaient administrés simultanément, à des sites différents.

Les taux de séroconversion obtenus pour l'hépatite B étaient respectivement de 69,3% et de 95,3%, un mois après la 1^{ère} et la 2^{ème} dose du vaccin.

	Hépatite A		Hépatite B	
	Sujets %	GMT (mUI/ml)	Sujets %	GMT (mUI/ml)
Mois 1		307		10
Séroconversion	94.6		69.3	
Seroprotection	-		33.9	
Mois 2		764		73
Séroconversion	100		95.3	
Seroprotection	-		83.7	
Mois 6		510		224
Séroconversion	100		99.2	
Seroprotection	-		95.4	
Mois 7		4578		2678
Séroconversion	100		100	
Seroprotection	-		100	

Dans les 4 semaines suivant la dose de rappel, tous les volontaires avaient un taux d'anti-HBs protecteur (> 10mUI/ml).

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec un vaccin monovalent. On observe néanmoins une tendance à avoir des taux de séroconversion plus élevés après la 1^{ère} dose (69% et 53% dans deux grandes études). Ceci évoque la possibilité d'une immunogénicité accrue lors de l'administration du vaccin combiné étudié. Mais ce résultat doit être confirmé par d'autres études.

Enfin, les résultats obtenus avec les 3 lots sont superposables.

Efficacité et tolérance

Les effets secondaires rencontrés sont principalement locaux (38 à 46% selon les groupes), dont une douleur au point d'injection (\pm 35 à 41%). Les effets généraux sont les maux de tête et la fatigue chez 2,5 à 6% des vaccinés.

Vax Info N° 19 - Octobre 97

La plupart de ces effets sont qualifiés de modérés et leur durée excédait rarement 1 jour.

Au total, la sécurité et la tolérance du vaccin combiné apparaît comparable à celles observées lors de l'administration simultanée, mais en des sites différents, d'un vaccin contre l'hépatite A et d'un vaccin contre l'hépatite B.

Conclusions et indications

L'ensemble des résultats démontre une obtention de taux d'anticorps protecteurs, tant contre l'hépatite A (100%) que contre l'hépatite B (100%), 1 mois après la 3^{ème} dose de vaccin. Après deux doses, 100% des personnes vaccinées ont déjà une séroconversion protectrice contre l'hépatite A, pour 84% contre l'hépatite B.

Ce vaccin présente l'avantage d'obtenir une bonne protection contre les deux affections, au prix de moins d'injections et éventuellement de moins de consultations médicales.

Quelles pourraient être ses indications? Actuellement, elles apparaissent limitées aux groupes précis de personnes qui présentent un risque particulier de contracter les deux types d'hépatite. Selon les experts, ces individus pourraient être les suivants:

- les personnes qui partent travailler dans un pays en voie de développement (endémie pour les hépatites A et B)
- les personnes qui y séjournent pour une longue durée (p.e. plus de 6 mois) ou qui y font des voyages fréquents et répétés
- le personnel de santé, les missionnaires, etc, remplissant des missions dans ces pays
- les militaires
- les enfants d'immigrés retournant dans leur pays d'origine.

Les toxicomanes et les homosexuels pourraient également bénéficier d'une vaccination avec le vaccin combiné.

Le vaccin est commercialisé sous le nom *Twinrix*; il est disponible depuis plusieurs mois dans certains pays européens. Son coût s'élève à 1.647 frs. ■

Prof. Dr. G. Leroux-Roels - Université de Gand
Docteur P. Trefois

Référence:

G. Leroux-Roels, E. Moreau, I. Desombere & A. Safary. Safety and Immunogenicity of a Combined Hepatitis A and Hepatitis B Vaccine in Young Healthy Adults. *Scand. J. Gastroenterol* 1996; 31: 1027-1031.

Sabin Prize of Vaccine Research

«Le Prix Sabin 1997 pour la Recherche sur les vaccins» a été attribué le 26 mai, lors d'une séance académique à l'Hôtel de Ville de Bruxelles, au Prof. Dr. G. Leroux-Roels (Université de Gand) pour son étude intitulée *Hepatitis B vaccine containing surface antigen and selected preS1 and preS2 sequences*. Selon le Prof. Dr. Clara, président du jury, «ce travail sur la tolérance clinique et l'efficacité in vitro du vaccin de l'hépatite B à peptide modifié constitue un travail remarquable d'un auteur qui se consacre depuis des années, avec succès, à l'étude des hépatites, de leurs caractéristiques immunitaires et en particulier, de l'efficacité vaccinale.»

Hépatites virales aiguës

MÉDECINS VIGIES

Par rapport à 1982-1984, on constate en 1991-1992 une diminution d'incidence des cas d'hépatites virales aiguës confirmés sérologiquement et détectés par des signes cliniques en médecine générale.

L'âge moyen de l'infection par le virus de l'hépatite A s'est déplacé au-delà de 20 ans.

Le réseau de surveillance de la morbidité par des médecins vigies fonctionne depuis 1979. En 1991 et 1992, 124 médecins vigies ont relevé 209 cas cliniquement suspects d'hépatite virale aiguë (54,5% d'hommes et 45,5% de femmes). L'ensemble de la population suivie par ces médecins vigies («population vigie») est estimée à ± 138.000 personnes, soit une couverture d'environ 1,5% de la population nationale.

Méthodologie

Les médecins enregistraient les cas sur base d'une suspicion clinique; celle-ci était laissée à l'appréciation de chaque médecin.

Un échantillon sanguin était adressé au laboratoire de référence de l'ISP (Institut Scientifique de Santé Publique - Louis Pasteur), au moment de la déclaration, puis après 3 et 9 mois.

Le diagnostic d'hépatite virale aiguë était basé uniquement sur un résultat positif de ce laboratoire, qui a reçu 134 prélèvements pour les 209 cas suspects. Les prélèvements manquants s'expliquent par l'oubli de l'envoi à l'ISP par le médecin ou le refus d'une 2^{ème} prise de sang par le patient.

Résultats

On a recensé 41 cas d'hépatite A et 11 cas d'hépatite B. Ces chiffres ont été extrapolés aux 209 cas enregistrés, du fait que les caractéristiques des groupes avec et sans prélèvements étaient en tous points comparables. On obtient alors 64 cas d'hépatite A et 17 cas d'hépatite B.

Nous vous présentons ici les principales conclusions de cette étude, qui se rapporte, soulignons-le, à des cas présentant une hépatite virale aiguë confirmée sérologiquement et détectée sur base de signes cliniques (de nombreux cas d'infections à virus B sont asymptomatiques).

- Comparaison avec les études précédentes
Par comparaison avec la période 1982-1984, on constate que l'incidence de ces cas a fortement diminué pour les hépatites A et B (72/100.000 contre 178/100.000).

Pour l'hépatite A, on l'estime à 23/100.000 habitants; les cas concernent pour 59% des hommes et exclusivement des personnes entre 0 et 55 ans. Pour l'hépatite B, on estime l'incidence à 6/100.000 habitants. Les cas concernent pour 73% des hommes et uniquement des personnes âgées de 20 à 49 ans.

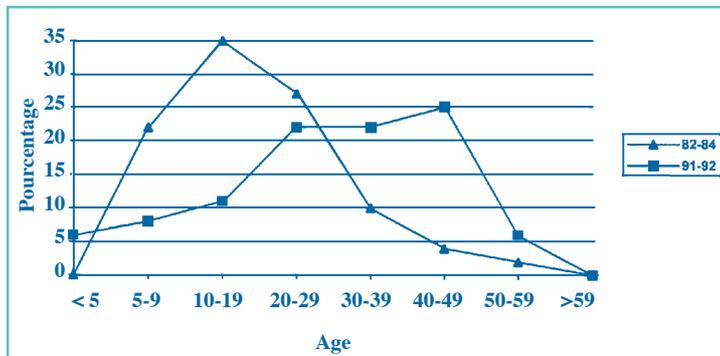
Evolution des hépatites en Belgique

	1982 - '84		1991 - '92	
	Nouveaux cas par an	Incidence/ 100.000 habitants	Nouveaux cas par an	Incidence/ 100.000 habitants
Hépatite A	7.129 (±1.054)*	72	2.326 (±1.792-2.971)*	23
Hépatite B	2.426 (±358)*	25	618 (±360-989)*	6

* Intervalle de confiance à 95%

- Age moyen de l'infection par le virus de l'hépatite A
L'âge moyen pour l'hépatite A s'est élevé: en 1982-84, on enregistrait 57% des cas dans le groupe d'âge 5 à 19 ans; en 1991-92, 69% des patients étaient âgés de 20 à 69 ans.

Répartition de l'hépatite clinique A selon l'âge



- Comparaisons entre les données enregistrées par les médecins vigies et les données provenant de la déclaration obligatoire des maladies.

Cette comparaison laisse apparaître une forte sous-déclaration des cas d'hépatites. On estime qu'à peine un quart des cas d'hépatite B et un dixième des cas d'hépatite A sont déclarés. ■

Dr. V. Van Casteren (Institut Scientifique de Santé Publique - Louis Pasteur) / Dr P. Trefois

Références:

D. Devroey, V. Van Casteren, R. Vranckx. Evolution de l'incidence d'hépatite virale aiguë clinique en médecine générale en Belgique. Réseau des médecins vigies. Institut Scientifique de Santé Publique - Louis Pasteur (ex-Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie). Janvier 1997.

Voir aussi Vax Info n° 11, janvier 1995; hépatites A, B et C: prévalence en Flandre.

Grippe

BILAN 96-97 ET VACCIN 97-98

Les personnes de 65 ans et plus restent encore insuffisamment protégées contre la grippe. Rappelons aussi que l'on conseille la vaccination des personnes pouvant transmettre le virus aux malades à risque.

Bilan de la saison écoulée

En Europe occidentale, les premiers cas isolés de grippe furent détectés dès le mois d'octobre 96 et la première vague épidémique commença réellement en novembre. Aucun pays occidental (Europe + Etats-Unis) ne fut épargné et le pic de l'épidémie fut atteint à la fin du premier mois de l'année. Ce pic était précédé par une intense circulation du *Virus Respiratoire Syncytial* dont on connaît l'étonnante similitude des symptômes par rapport à ceux de la grippe chez les personnes âgées.

A la fin du mois de janvier, 30% des consultations des médecins généralistes étaient consacrées aux infections respiratoires aiguës et grippales en Belgique. En France, l'épidémie s'est étendue sur 8 semaines et a touché 2,5 millions de français, soit un taux d'attaque de près de 5%. Dans tous les pays, cette première vague a été associée à la présence d'un virus *influenza de type A/H3N2*.

Une deuxième vague, alors que la première n'était pas terminée, fut observée et mise en relation avec un virus *influenza de type B* dans la majorité des pays. Ce dernier type de virus est davantage isolé en milieu ambulatoire plutôt qu'en milieu hospitalier ce qui traduit en fait une sévérité moins grande du virus. Quelques cas sporadiques du *virus A/H1N1* ont été mentionnés dans plusieurs pays européens mais sans pour autant être associés à une activité épidémique.

Il est à noter que ces trois souches, même si de légères variations antigéniques étaient observées, correspondaient aux souches incluses dans le vaccin.

Composition du vaccin 1997-1998

Suite à plusieurs essais cliniques ainsi qu'aux rapports des 120 Centres de Référence de l'Influenza, L'OMS a fixé la composition du vaccin pour la saison 1997-98:

Souches vaccinales	Souches équivalentes
A/Wuhan/359/95 (H3N2)- like	A/Nanchang/933/95(H3N2)
A/Bayern/7/95 (H1N1) - like	
B/Beijing/184/93 - like	B/Harbin/7/94

Seule donc la souche A/H1N1 a été modifiée par rapport à l'année dernière.

Qui doit réellement être vacciné ?

La liste des personnes qui devraient être vaccinées ne se limite pas aux seules personnes à risque dont la liste devrait être actuellement bien connue (*). Pour rappel, les personnes âgées en bonne santé doivent également être vaccinées. La vaccination concerne également le personnel médical hospitalier ou ambulatoire ainsi que toutes les personnes pouvant transmettre la maladie aux personnes à risque. Ainsi une étude écossaise a montré que la vaccination du personnel de soins d'une institution gériatrique permettait de réduire substantiellement la mortalité ainsi que le nombre d'infections d'allure grippale chez les personnes âgées hospitalisées, vaccinées ou non. Ceci montre aussi que les personnes âgées et malades restent fort fragiles devant le virus influenza et que leur vaccination ne suffit pas toujours à les protéger complètement. La vaccination du personnel de soins est donc d'autant plus souhaitable qu'elle réduit le risque d'infection nosocomiale ainsi que l'absentéisme du personnel, peu opportun en hiver. Les institutions de soins devraient donc proposer systématiquement une vaccination anti-grippale à leur personnel. ■

Dr. R. Snacken

Institut Scientifique de Santé Publique - Louis Pasteur

Références: une bibliographie est disponible sur demande.

(* Personnes à risques

La vaccination est conseillée pour toute personne ayant un risque médical accru lors d'une grippe:

- toute personne de plus de 65 ans. Ceci est particulièrement important dans les maisons de repos ou les institutions de soins où le virus peut se répandre rapidement dans une population sensible
- les patients souffrant de maladies ou troubles fonctionnels respiratoires
- les patients souffrant de maladies cardiaques avec ou sans congestion pulmonaire
- les patients ayant une maladie métabolique, particulièrement les diabétiques
- les patients avec une insuffisance rénale chronique
- les personnes souffrant d'infections staphylococciques à répétition et leurs cohabitants
- les patients ayant une déficience immunitaire et des personnes dont l'état de santé peut mener à une diminution des défenses.

La vaccination peut être envisagée chez les handicapés mentaux en institution et chez des personnes qui par un contact régulier risquent de transmettre la grippe à des personnes à haut risque. (Référence: Conseil Supérieur d'Hygiène - 1997)

Vaccination anti-pneumococcique

UNE ÉTUDE CHEZ L'ENFANT

Une étude menée à la VUB examine la réponse au vaccin antipneumococcique chez des enfants présentant des infections respiratoires récidivantes d'origine bactérienne.

Considérations préliminaires

Il est bien connu que le vaccin classique contre le pneumocoque, contenant 23 polysaccharides purifiés de capsules, est peu protecteur chez les enfants de moins de 2 ans. Les études menées auprès d'enfants d'âges différents montrent un développement graduel, en fonction de l'âge, de la possibilité de produire des anticorps contre les divers sérotypes du vaccin. Ceux-ci sont des antigènes polysaccharidiques, caractéristiques des bactéries encapsulées qui sont surtout, comme l'*Haemophilus influenzae* et le *Streptococcus pneumoniae*, des pathogènes des voies respiratoires. Dans le vaccin antipneumococcique actuellement en développement, les polysaccharides seront au contraire conjugués à une protéine porteuse, comme c'est le cas dans l'actuel vaccin Hib.

Contrairement à la formation d'anticorps contre des protéines (par exemple les anatoxines diphtérique ou tétanique) qui est déjà possible dès 2-3 mois, la capacité de produire des anticorps dirigés contre les antigènes polysaccharidiques n'apparaît pas avant 18 à 24 mois.

La majorité des anticorps contre les polysaccharides appartiennent à la classe des IgG2, et il y a un lien entre la déficience en IgG2 et l'incapacité à produire des anticorps antipolysaccharidiques. C'est la raison pour laquelle chez les enfants présentant des infections respiratoires récidivantes (dues à des bactéries à capsules polysaccharidiques) et des taux normaux d'IgG, il est utile de suivre simultanément aux IgG2 la réponse au vaccin antipneumococcique non conjugué. La réponse donne en tous cas une idée de la maturité du système immunitaire.

A la fin des années 80, on a décrit pour la première fois des patients (adultes), et surtout des séries d'enfants, présentant des infections respiratoires récidivantes et simultanément un défaut sélectif de la synthèse des anticorps antipolysaccharidiques, une capacité normale de former des anticorps contre les protéines et des taux normaux d'immunoglobulines (et de sous-classes). Le déficit peut disparaître au

cours du temps chez ces jeunes enfants, mais peut aussi persister.

Chez les enfants présentant un déficit en IgG2 et des infections récidivantes, on trouve toujours une absence de réponse au vaccin; parfois, on découvre accidentellement un taux bas d'IgG2 chez des enfants, sans qu'ils aient des infections répétitives; dans ces cas, on constate le plus souvent une réponse adéquate au vaccin.

Etude de la VUB

Les enfants avec infections respiratoires récidivantes ont été étudiés, afin de déterminer dans quelle mesure on pouvait établir chez eux également une carence en anticorps antipolysaccharidiques. Ainsi, 214 enfants entre 1 et 15 ans (en moyenne 3,5 ans) ont été sélectionnés, sur base de trois infections démontrées des voies respiratoires, liées à *Streptococcus pneumoniae* et/ou *Haemophilus influenzae* (isolement à partir de cultures de sécrétions de l'oreille ou de lavage bronchoalvéolaire).

Tous subissaient d'emblée une détermination des immunoglobulines, des IgG2 et des anticorps spécifiques antipneumococciques (*) et, en absence de ces anticorps, se voyaient administrer un vaccin antipneumococcique suivi après 4 semaines d'un nouveau dosage des anticorps (*).

En résumé, les résultats suivants ont été enregistrés.

Au départ, seuls 25% des enfants (54/214) avaient des anticorps spécifiques contre le pneumocoque: dans le groupe des plus jeunes (1-2 ans), cette proportion atteignait à peine 2%, pour 32% dans le groupe des 2-4 ans et 46% dans le groupe des plus de 4 ans.

Les parents de 103 des 160 enfants sans anticorps ont donné leur accord pour un essai de vaccination (*Pneumune* ou *Pneumovax*). Après un mois, nous avons constaté une bonne réponse chez 81 de ces 103 enfants (78%): 72% dans le groupe des plus jeunes, 87% chez les 2-4 ans et 72% dans le groupe des plus âgés. Si nous considérons uniquement le groupe présentant une carence en IgG2, la réponse était clairement moins bonne puisque 8 enfants sur 20 (40%) seulement montraient une production d'anticorps spécifiques et une augmentation des IgG2.

Un suivi ultérieur des non-répondants montrait que chez les plus jeunes enfants, une réponse améliorée pouvait être constatée parfois après 1 an.

Chez les enfants qui montrent une bonne réponse au vaccin, on relève moins d'infections respiratoires. Etant donné qu'il s'agit ici d'un suivi ouvert sans contrôle en double aveugle, on ne peut en tirer aucune conclusion sur l'indication d'une vaccination généralisée des jeunes enfants.

Conclusions

A l'avenir, les vaccins conjugués offriront vraisemblablement une meilleure solution pour les enfants

présentant des infections récidivantes à pneumocoques, entre autres parce qu'ils pourront être administrés à un âge plus précoce et sans doute aussi à des enfants présentant des troubles de la production d'anticorps.

Les résultats préliminaires, chez les enfants qui montrent une production d'anticorps après vaccination avec le vaccin antipneumococcique actuel, confirment une diminution des infections respiratoires à pneumocoques après vaccination et donc une certaine valeur préventive.

Le vaccin classique pourrait garder une valeur comme test diagnostique du déficit de production d'IgG2. Ces enfants peuvent bénéficier d'un traitement spécifique, notamment l'administration intraveineuse de gammaglobulines qui est remboursée depuis le 1er juin dans cette indication, et ceci tant que le déficit est présent. ■

Dr. A. Malfroot, Kinderpneumologie, AZK-VUB

(*) anticorps spécifiques antipneumococciques mesurés à l'ULB - Erasme, Laboratoire d'immunologie (Dr. F. Mascart-Lemone), et standardisés en 1996 (WHO Elisa Workshop).

Références:

1. Ambrosio et al. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Eng J Med* 316: 790-793 (1987)
2. Herer B. Selective IgG subclass deficiencies and antibody responses to pneumococcal polysaccharide antigen in adult community-acquired pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 142: 854-857 (1990)
3. Mascart-Lemone F. et al. Differential effect of human immunodeficiency virus infection on the IgA and IgG antibody responses to pneumococcal vaccine. *J Inf Dis* 1995; 172: 1253-60.
4. Sørensen et al. Post-Immunization Pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Ped Pulmonol* 22: 167-173 (1996)

UNE ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Le Conseil Supérieur d'Hygiène recommande la vaccination contre le pneumocoque des individus âgés de plus de 60 ans.

Une évaluation économique de la vaccination généralisée des personnes de plus de 65 ans démontre clairement un bénéfice, aussi bien en terme d'années de vie gagnées que de coûts.

Dans cette contribution, nous résumons les résultats d'une étude d'évaluation économique du vaccin contre le pneumocoque.

La recherche a porté sur le gain de santé et les coûts médicaux occasionnés en Belgique par la vaccination contre le pneumocoque, d'une part des personnes âgées de plus de

65 ans et d'autre part des adultes en âge d'activité professionnelle, par comparaison avec l'alternative de la non vaccination.

Les paramètres médicaux -principalement la morbidité, la mortalité et l'efficacité- ont été définis sur base de la littérature internationale publiée, tandis que les données de coûts ont été recueillies spécifiquement dans le contexte belge.

Les frais concernent les coûts directs liés aux soins de santé. Les coûts du traitement ambulatoire de la pneumonie à pneumocoque et les coûts indirects n'ont pas été retenus, de même que les coûts difficilement quantifiables résultant de la résistance aux antibiotiques et d'éventuelles séquelles.

Les frais repris sont chaque fois des frais facturés.

Le gain de santé est exprimé en nombre d'années de vie épargnées par la vaccination, comparativement à la non vaccination.

Le tableau 1 expose les valeurs de référence choisies.

Tableau 1. Valeurs de références pour l'analyse coût - efficacité pour la population active et les plus de 65 ans.

<i>Variables</i>	<i>Actif</i>	<i>+ de 65 ans</i>
Incidence de la pneumonie à pneumocoques	0,7/1.000	5,3/1.000
Incidence de la méningite à pneumocoques	0,7/100.000	1,3/100.000
Risque de mortalité après une pneumonie à pneumocoques	5%	10%
Risque de mortalité après une méningite à pneumocoques	20%	30%
Risque d'hospitalisation après une pneumonie à pneumocoques	10%	30%
Coûts d'hospitalisation liés à une pneumonie à pneumocoques	150.000 Bef	300.000 Bef
Coûts médicaux d'une méningite à pneumocoques	280.000 Bef	280.000 Bef
Prix du vaccin	723 Bef	723 Bef
Risque d'effets secondaires	1%	1%
Coût des effets secondaires de la vaccination	580 Bef	580 Bef
Efficacité de la vaccination	60%	55%
Durée de protection conférée par le vaccin	5 jaar	5 jaar
Taux d'escompte	5%	5%

Dans le tableau 2, colonnes 2 et 3, nous mentionnons pour les plus de 65 ans les coûts médicaux et le nombre d'années de vie perdues aussi bien en cas de vaccination qu'en cas de non vaccination.

La différence entre les deux options donne le coût additionnel et l'effet de santé additionnel de la vaccination. Les données sont chaque fois exprimées par personne vaccinée.

Tableau 2. Résultats par personne vaccinée.

	+ de 65 ans		Actif	
	Nombre d'années de vie perdues	Coûts médicaux (en Bef 1995)	Nombre d'années de vie perdues	Coûts médicaux en Bef 1995)
- Vaccination(1)	1,38806	1.893 Bef	0,23187	1.071 Bef
- Non vaccination (2)	1,39730	1.941 Bef	0,23396	122 Bef
Différence [(1)-(2)]	- 0,00924	- 48 Bef	- 0,00209	949 Bef

Personnes de plus de 65 ans

Ces données démontrent très clairement le gain important en terme de santé de la vaccination des plus de 65 ans, mais le bénéfice minime en terme économique.

La vaccination apporte en effet un gain net limité de 48 frs par personne vaccinée, mais au contraire un gain important en nombre d'années de vie épargnées (environ 1 année pour 100 vaccinés).

Ramenée à une année de vie épargnée, l'économie nette est d'environ 5.000 frs.

La recommandation émise par le Conseil Supérieur d'Hygiène de vacciner les plus de 60 ans apparaît donc plus que justifiée également du point de vue économique.

Population active

Les données reprises dans les colonnes 4 et 5 du tableau 2 nous amènent à conclure que la vaccination de la population active s'accompagne bien d'un gain de santé, mais en contrepartie d'un coût médical additionnel. Vacciner occasionne en effet un coût médical additionnel de 950 frs, mais un gain de 0,002 année de vie par individu. Chaque année de vie épargnée nécessite grosso modo un investissement de 450.000 frs.

Il faut préciser que les études d'efficacité n'ont pu démontrer que le vaccin est actif pour prévenir la pneumonie à pneumocoques. Les études analysent bien l'efficacité protectrice vis-à-vis de cette pneumonie mais ne la démontrent pas. Par contre, l'efficacité du vaccin vis-à-vis de la bactériémie et de la méningite à pneumocoques est établie. Dans la plupart des évaluations économiques, il est cependant implicitement considéré que le vaccin est également efficace pour prévenir la pneumonie à pneumocoques. ■

D. De Graeve et G. Lombaert / Studiecentrum voor Economische en Sociaal Onderzoek, Universiteit Antwerpen.

Référence :

Lombaert, G. De Graeve, D & Goossens H. (1997). Een economische evaluatie van het pneumococcenvaccin voor België. (Rapport 97/342).

Le rapport complet coûte 200 Frs et peut être obtenu auprès du Studiecentrum voor Economisch en Sociaal Onderzoek van de Ufsia, Prinsstraat 13, 2000 Antwerpen, tél 03/220.40.31.

COMMENTAIRES

L'étude du professeur D. De Graeve démontre que la recommandation de vaccination des personnes de plus de 60 ans, émise par le Conseil Supérieur d'Hygiène, est plus que justifiée du point de vue économique.

Pour évaluer la vaccination contre le pneumocoque, on peut se baser sur deux études très significatives publiées dans le Tijdschrift voor Geneeskunde en 1994 (3 et 8).

Epidémiologie des infections pneumococciques

Actuellement, le pneumocoque demeure la cause bactérienne la plus importante de pneumonie extrahospitalière (30 à 50% dans le milieu de vie quotidien contre 8% des infections nosocomiales). La part du pneumocoque oscille dans la plupart des études entre 15 et 76%. Dans 20 à 25% des cas, la pneumonie à pneumocoque s'accompagne de bactériémie. Le pneumocoque est l'agent causal le plus fréquent des méningites chez les adultes (1 à 2 par 100.000 personnes par an). La mortalité de la pneumonie à pneumocoques compliquée de bactériémie atteint 17% chez l'adulte et celle de la méningite à pneumocoques plus de 40%. L'instauration immédiate de l'antibiothérapie ne réduit pas la mortalité au cours des 3 premiers jours de traitement.

L'étude particulièrement documentée de P.H. Mäkelä, menée en Finlande sur une population de 47.000 personnes, montre que l'incidence de la pneumonie dans cette communauté atteint 9,1 pour 1000 personnes par an. L'incidence croît très rapidement avec l'âge: elle atteint pour les plus de 60 ans 19,9 et pour les plus de 75 ans 34,2 pour 1000. La pneumonie est une affection grave: 67% des plus de 60 ans étaient hospitalisés et 11% décédaient.

Résistance du pneumocoque aux antibiotiques

Le traitement des infections à pneumocoques se heurte à un problème préoccupant: la résistance toujours croissante, partout dans le monde, du pneumocoque aux antibiotiques.

J. Verhaegen et al. ont étudié 4.978 souches de pneumocoques isolées en Belgique de 1980 à 1992. La résistance à la pénicilline a augmenté de manière très significative de 0% en 1984 à 4% en 1992, 7% en 1995 et 9,5% en 1996. La résistance à l'érythromycine a également augmenté de manière très significative de 5,1% en 1986 à 19,2% en 1992.

En France également, on décrit cette tendance à l'accroissement avec une prévalence de la résistance à la pénicilline passant de 0,3% en 1980-1986 à 5,3% en 1987-1989 et 12,5% en 1990.

Même dans un pays comme la Grande Bretagne, où l'on se sert parcimonieusement des antibiotiques, la prévalence de la résistance à la pénicilline est passée de 1,5% en 1990 à 3,9% en 1995. Pour l'érythromycine, les chiffres sont de 2,8% en

1990 et de 8,6% en 1995. C'est une illusion de croire qu'une prescription judicieuse des antibiotiques (mais est-elle seulement réalisable ?) peut contrecarrer cette augmentation de la résistance.

Une étude génétique très sophistiquée a révélé que les pneumocoques résistants à la pénicilline du sérotype 23F, isolés à Cleveland chez des enfants séjournant en crèches, appartenaient au même clone que les pneumocoques isolés en Espagne et dans d'autres pays européens. Cette constatation démontre clairement que les pneumocoques résistants se répandent partout dans le monde avec l'accroissement des voyages internationaux.

Composition du vaccin anti-pneumococcique

Le vaccin pose deux problèmes:

- la protection conférée par le vaccin est spécifique pour un sérotype, ce qui signifie que le vaccin devrait théoriquement comporter 84 sérotypes. Le vaccin existant est composé «seulement» de 23 polysaccharides purifiés de capsules.

Dans la pratique cependant, une douzaine de souches seulement sont responsables de l'immense majorité des infections. Sur base du typage capsulaire effectué en Belgique par J. Verhaegen et al., on peut conclure que le vaccin actuel offre une protection théorique contre plus de 94% des souches;

- les polysaccharides sont des antigènes faibles, surtout chez les enfants et chez les personnes ayant une immunité amoindrie. Des études provisoires montrent que, comme pour le vaccin Hib, l'accouplement de polysaccharides capsulaires à un antigène dépendant d'une cellule T (par exemple une toxine diphtérique modifiée) provoque une réponse immunitaire adéquate chez les jeunes et produit une meilleure immunité chez les plus âgés et les immunodéprimés.

Le vaccin anti-pneumococcique

• 1. Protection

La protection conférée par le vaccin actuel atteint globalement 60 à 75%. La vaccination contre le pneumocoque prévient selon Mäkelä P.H. au moins 25% de toutes les pneumonies, la vaccination contre l'influenza 20% et les deux combinées 40% de toutes les infections pulmonaires. La vaccination systématique contre le pneumocoque et l'influenza de 1.000 personnes de plus de 60 ans prévient annuellement 12 cas de pneumonie et un décès.

• 2. Indications de la vaccination anti-pneumococcique

Si nous ne voulons pas négliger la prévention pour les personnes âgées, nous devons vacciner tous les plus de 60 ans contre le pneumocoque, et ceci tous les 5 à 6 ans (pas plus tôt !). L'importance de respecter un intervalle de 5 à 6 ans souligne encore une fois la valeur de la carte de vaccination. La limite de 60 ans est abaissée à 45 ans en présence de facteurs de risque associés. Le vaccin anti-pneumococcique est encore trop peu utilisé. Un effort important devra être

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.

Secrétariat de rédaction
Dr. Patrick Trefois

Les frais d'impression et de diffusion de Vax Info sont couverts grâce au mécénat de SmithKline Beecham Pharma. Le choix rédactionnel et le contenu des articles dépendent exclusivement du secrétariat de rédaction et des auteurs, et n'engagent que ceux-ci.

Editeur responsable: Dr. Patrick Trefois
65, rue Sans Souci - 1050 Bruxelles

Si vous vous posez des questions concernant les vaccinations, vous pouvez les adresser au Dr. Patrick Trefois, rue du Viaduc 72 à 1050 - Bruxelles. Un membre du Groupe de Réflexion Scientifique "Vaccination" y répondra dans un prochain numéro.

fait, avec l'aide des autorités, pour promouvoir le vaccin et son administration généralisée. La vaccination systématique des personnes de plus de 60 ans et des patients plus jeunes à risque avec le vaccin anti-pneumococcique actuel peut contribuer fortement à la protection de la santé des plus âgés, à l'instar de la vaccination contre l'influenza. ■

Prof. Dr. R. Clara

Références :

1. Hampson A. W. Adult Immunization for Influenza and Pneumococcal Infections. *Int J Infect Dis* 1997; 1: 165-171
2. Johnson A.P. et al. Prevalence of antibiotic resistance and serotypes in pneumococci in England and Wales; results of observational surveys in 1990 and 1995. *BMJ* 1996; 312: 1454-6
3. Mäkelä P.H. Pneumococcal vaccination in the 1990's. *Tijdschr Geneesk* 1994; 50:475-478
4. Obaro S.K. et al. The pneumococcal problem. *BMJ* 1996; 312: 1521-25
5. Shann F. Pneumococcus and influenza. *Lancet* 1990; 335:898-901
6. Steinhoff M.C. et al. A randomized comparison of three bivalent *Streptococcus pneumoniae* glycoprotein conjugate vaccines in young children: effect of polysaccharide size and linkage characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: - 368-72
7. Swennen B. La vaccination anti-pneumococcique: intérêts, indications et limites. *Revue Médecine Générale* 1996; N° 132: 37-39
8. Verhaegen J. et al. Surveillance van pneumokokkeninfecties in België. *Tijdschr Geneesk* 1994; 50: 465-472

Tuberculose

UN NOUVEAU VACCIN ?

Le BCG présente des limites évidentes: efficacité limitée, virulence potentielle...

L'impact de la tuberculose sur la santé planétaire impose la recherche d'un vaccin plus performant.

Epidémiologie de la tuberculose

La contamination par le *Mycobacterium tuberculosis* est responsable de plus de décès que les infections liées à tous les autres germes.

A l'échelle planétaire, 3 millions de personnes décèdent chaque année de tuberculose (soit une toutes les 10 secondes). Un tiers de la population mondiale est infecté et 5 à 15% des personnes contaminées développent une tuberculose active. Les enfants de moins de 2 ans peuvent présenter des formes de mauvais pronostic comme la méningite tuberculeuse ou la tuberculose miliaire.

Dans les pays développés, la tuberculose est en recul depuis le début du siècle. Depuis 1947, après l'introduction des tuberculostatiques, cette diminution s'est accélérée.

Depuis quelques années, le mouvement à la baisse s'est affaibli dans la plupart des pays développés (dont la Belgique), voire s'est même inversé (USA).

L'immigration accrue en provenance de pays du tiers-monde, l'accroissement de la marginalisation sociale et l'extension de l'épidémie de sida en sont les principales raisons.

Dans les pays en voie de développement, la situation est dramatique: 95% des cas de tuberculose en sont issus.

La surpopulation, la sous-alimentation, une carence navrante des possibilités de dépistage et de traitement ainsi que l'épidémie de sida ont permis une augmentation effrayante de la prévalence de la tuberculose au cours des dernières années. Simultanément, on constate une résistance grandissante du bacille tuberculeux aux tuberculostatiques classiques.

En raison de l'échec des mesures actuelles, parmi lesquelles l'administration partout dans le monde du BCG, un nouveau vaccin doit être mis au point, de même efficacité (> 90%) que les autres vaccins anti-infectieux, et ceci même chez les personnes immunodéprimées (parmi lesquels les patients sidéens).

Quelle place pour la vaccination antituberculeuse ?

Bien que recommandé pour une administration généralisée par l'OMS, ce qui a abouti à l'administration de 3 milliards de doses depuis 1950, le vaccin n'a toujours pas fait la preuve évidente de son efficacité. Récemment sont parues deux importantes méta-analyses des données fiables publiées sur la vaccination par le BCG. Il en ressort que la vaccination par le BCG procure une protection de plus de 80% contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire. La protection totale (entre autres contre la tuberculose pulmonaire) tourne autour de 50%. La protection est clairement plus élevée lors d'une vaccination (avant l'âge de 2 ans) dans les études qualitativement les meilleures et si l'on tient compte uniquement des cas confirmés par examens de laboratoire. Il apparaît aussi que l'efficacité du vaccin diminue au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'Equateur: dégradation du vaccin par la lumière, sous-alimentation, infection intercurrente avec des mycobactéries atypiques, sensibilité génétique spécifique inégale pour la tuberculose, efficacité variable des vaccins BCG utilisés, grandes disparités socio-économiques?

Le virage de la tuberculino-réaction et la virulence résiduaire du BCG sont considérés comme des désavantages importants par les professionnels de la santé.

Dans les pays développés, les indications restent limitées (Vax Info n° 10, octobre 1994).

Dans les pays en voie de développement, la vaccination par le BCG reste indiquée chez tous les nouveau-nés et jeunes nourrissons.

Le besoin d'un vaccin efficace se fait sentir dans les pays en voie de développement, mais aussi dans les pays développés.

Un nouveau vaccin contre la tuberculose

Une meilleure connaissance de l'immunité cellulaire contre la tuberculose et du génome du bacille tuberculeux pourrait bien contribuer au développement d'un vaccin plus efficace. Les chercheurs commencent aussi à avoir une meilleure compréhension des bases moléculaires du processus d'atténuation du BCG.

Armé de cette connaissance, on recherche assidûment de nouveaux vaccins plus efficaces et plus sûrs, comme

- un vaccin BCG dans lequel seront hébergés les gènes qui codent les antigènes principaux protégeant contre le *M. tuberculosis*, ou les gènes qui codent certaines cytokines stimulant la réaction immunitaire;

- un mutant du BCG dont seraient exclus les gènes qui codent les enzymes nécessaires à la croissance du bacille;

- des vaccins à base de *M. vaccae* ou d'autres vecteurs (virus de la vaccine modifié ou souche mutée de Salmonelle), dans

lesquels des gènes immunodominants de *M. tuberculosis* seraient inclus;

- des vaccins «subunit», combinant des protéines sécrétées par *M. tuberculosis*, sont également à l'étude;

- de grands espoirs reposent sur un vaccin à base de «naked DNA», dans lequel seraient incorporés des fragments de matériel héréditaire qui codent pour des antigènes de mycobactéries. La sécurité de ce vaccin doit encore être sérieusement testée, surtout en ce qui concerne le risque d'inclusion du DNA dans le génome de l'hôte avec un risque corrélé de mutations cancéreuses ou d'éveil de maladies auto-immunes. Jusqu'à présent, on n'a pas relevé d'indices étayant la réalité de ces risques.

Avant qu'un vaccin puisse être administré, deux obstacles très difficiles doivent encore être surmontés. Le premier est le passage des essais animaux à l'homme. Jusqu'où seront extrapolables pour la pathologie humaine les essais chez la souris, le porcelet de Guinée ou le lapin?

Mais le deuxième et principal problème sera l'évaluation des nombreux vaccins expérimentaux par des études épidémiologiques dans des populations à haute incidence de tuberculose. Il a fallu 70 ans avant d'obtenir une vision limitée de l'efficacité du vaccin BCG.

Si l'on veut une évaluation plus rapide de l'efficacité des nouveaux vaccins contre la tuberculose, il faudra mettre au point de nouveaux tests sérologiques pour mesurer son efficacité chez l'homme. Ces études épidémiologiques seront très coûteuses et demanderont un énorme investissement en potentiel humain et en expertise. Le développement d'un nouveau vaccin actif contre la tuberculose apparaît ainsi presque comme une mission impossible. *Etant donné l'impact exceptionnellement grand de la tuberculose sur l'état de santé de la population mondiale, des efforts exceptionnels sont cependant nécessaires.* ■

Prof. Dr. R. Clara

Références :

1. Brewer T.F. et al. Evaluation of Tuberculosis Control Policies Using Computer Simulation. JAMA 1996; 276: 1898-1903.
2. Colditz G.A. et al. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis : Meta-Analyses of the Published Literature. Pediatrics. 1995; 96: 29-35.
3. De Schrijver K., Uydebrouck M., Vermeire P. Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap. 1996; 10: 40-43.
4. Centers for Disease Control and Prevention. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. MMWR 1996; 45 (No. RR-4): 1-18.
5. Huygen K. et al. Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. Nature Medicine 1996; 2, N° 8: 1-6.
6. Mac Adam K. Recent Progress in Bacterial Vaccines: Tuberculosis. Int J Infect Dis. 1997; 1: 172-8.
7. Malin A. S. and Young D.B. Designing a vaccine for tuberculosis Brit Med J 1996; 312: 1495.
8. McCarthy M. DNA vaccination: a direct line to the immune system. Lancet 1996- 348: 1232.

9. McDonnell W.M. and Askari F.K. DNA vaccines, N Eng J Med 1996; 334: 42-45.

10. Miller B. and Castrto K.G. Sharpen Available Tools for Tuberculosis Control, but New Tools Needed for Elimination. JAMA 1996; 276: 1916-17.

11. Orme I.M. Prospects for new vaccines against tuberculosis. Trends in Microbiology 1995; 3: 401-404.

12. Rodrigues L.C., Diwan V.K., Wheeler J.G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22: 1154-8.

13. Styblo K. Is er in de tuberculosebestrijding nog plaats voor BCG-vaccinatie ? Nederl Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1098-1101.

14. Uydebrouck M. BCG-vaccinatie - Beperkte Indicaties Vax-Info No 10 (oktober 1994): 3-4.

15. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding Wat is er (nog) van de tuberculose ? VRGT Brussel 1990.

Tuberculose

Références :

1. Brewer T.F. et al. Evaluation of Tuberculosis Control Policies Using Computer Simulation. JAMA 1996; 276: 1898-1903.
2. Colditz G.A. et al. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis : Meta-Analyses of the Published Literature. Pediatrics. 1995; 96: 29-35.
3. De Schrijver K., Uydebrouck M., Vermeire P. Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap. 1996; 10: 40-43.
4. Centers for Disease Control and Prevention. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. MMWR 1996; 45 (No. RR-4): 1-18.
5. Huygen K. et al. Immunogenicity and protective efficacy of a tuberculosis DNA vaccine. Nature Medicine 1996; 2, N° 8: 1-6.
6. Mac Adam K. Recent Progress in Bacterial Vaccines: Tuberculosis. Int J Infect Dis. 1997; 1: 172-8.
7. Malin A. S. and Young D.B. Designing a vaccine for tuberculosis Brit Med J 1996; 312: 1495.
8. McCarthy M. DNA vaccination: a direct line to the immune system. Lancet 1996- 348: 1232.
9. McDonnell W.M. and Askari F.K. DNA vaccines, N Eng J Med 1996; 334: 42-45.
10. Miller B. and Castro K.G. Sharpen Available Tools for Tuberculosis Control, but New Tools Needed for Elimination. JAMA 1996; 276: 1916-17.
11. Orme I.M. Prospects for new vaccines against tuberculosis. Trends in Microbiology 1995; 3: 401-404.
12. Rodrigues L.C., Diwan V.K., Wheeler J.G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22: 1154-8.
13. Styblo K. Is er in de tuberculosebestrijding nog plaats voor BCG-vaccinatie ? Nederl Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1098-1101.
14. Uydebrouck M. BCG-vaccinatie - Beperkte Indicaties Vax-Info No 10 (oktober 1994): 3-4.
15. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding Wat is er (nog) van de tuberculose ? VRGT Brussel 1990.