



Vaccins combinés

UNE TECHNIQUE FIABLE

L'administration simultanée par injections séparées ou la combinaison dans la même seringue de différents antigènes n'est pas une stratégie nouvelle.

Le succès des programmes de vaccination généralisés est en grande partie basé sur l'application judicieuse de ces techniques depuis de nombreuses années. En Belgique par exemple, (comme dans la plupart des pays avoisinants), l'arsenal de la vaccination de base consistait jusqu'à tout récemment en un vaccin combiné oral (le vaccin antipoliomyélitique trivalent OPV) et en deux vaccins combinés injectables (diphtérie - tétanos - pertussis/DTP et rougeole - rubéole - oreillons/RRO).

Durant la dernière décennie, le nombre de vaccins (antigènes) potentiellement utilisables s'est fortement accru. Nous pensons ici entre autres aux vaccins contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, contre les hépatites A et B et contre la varicelle. La stratégie de combiner les vaccins est un moyen nécessaire pour élargir les possibilités de protection sans accroître le nombre d'injections. Cela simplifie l'implantation de ces nouveaux vaccins; ceux-ci sont généralement mieux acceptés par la population et les frais du programme complet restent dans des limites admissibles.

Qu'est-ce qu'un vaccin combiné ?

Par opposition à l'administration simultanée de vaccins, au cours de laquelle les produits sont injectés au même moment, mais dans des seringues séparées et à des sites différents, on parle d'un vaccin combiné lorsque les composants vaccinaux peuvent être proposés dans une seule seringue.

Un vaccin combiné peut comporter différents produits actifs pour la prévention de plus d'une maladie infectieuse. Des exemples en sont le vaccin diphtérie - tétanos - coqueluche (DTP) ou le vaccin rougeole - rubéole - oreillons (RRO), deux combinaisons d'antigènes provenant de trois

Sommaire

● **VACCINS COMBINÉS** p. 1 - 4

- Une technique fiable

● **POLIOMYÉLITE** p. 4 - 5

- Vaccination OPV ou IPV ?

● **BREVES** p. 5 - 6

- Vaccin pertussis acellulaire

● **QUESTIONS/RÉPONSES** p. 6 - 7 - 8

- Mère AgHBs positive

- Injections intramusculaires

- Prématurés

- Spina Bifida

- Vaccinations de rattrapage

- Vaccination et antibiotiques

pathogènes différents. Le vaccin combiné peut en revanche également comporter des composants actifs pour la prévention d'une maladie qui est causée par de multiples sérotypes ou souches d'un même pathogène. Des exemples en sont le vaccin polysaccharidique antipneumococcique à 23 valences et le vaccin antipoliomyélitique trivalent.

Le mélange des différents composants du vaccin peut se faire durant la phase de production dans le flacon ou la seringue, si bien que le vaccin combiné est alors prêt à l'usage. La combinaison peut cependant également être réalisée par le médecin vaccinateur lui-même. Il peut le faire par le mélange extemporané des produits (à partir de deux flacons, ou d'un flacon et d'une seringue), ou au moyen d'une seringue à deux chambres dans laquelle le contenu des deux compartiments se mélange en une solution grâce à la pression du piston juste avant l'administration. Dans les deux cas, le produit mélangé doit être injecté dans les minutes suivantes (maximum 30 minutes).

Combinaisons sur base du vaccin DTP: priorités

Les vaccins DTP, dont la plupart sont utilisés depuis déjà de nombreuses décennies, forment la base de divers nouveaux vaccins multivalents pour usage pédiatrique. Le point d'orgue provisoire de ce développement est le vaccin dit «hexavalent», dans lequel se côtoient les antigènes des vaccins DTP, Hib ainsi que ceux des vaccins contre l'hépatite B et la poliomyélite (IPV injectable) (voir tableau).

Tableau

Vaccins combinés basés sur le DTPw ('whole-cell' of Pertussis à cellules entières) ou le DTPa (Pertussis acellulaire). Ces vaccins sont sous licence, sauf si mentionnés autrement(1)

DTwP-IPV	DTaP-IPV
DTwP-Hib	DTaP-Hib
DTwP-HB	DTaP-HB
DTwP-Hib-IPV	DTaP-Hib-IPV
DTwP-Hib-HB	DTaP-Hib-HB (en développement)
DTwP-IPV-HB	DTaP-IPV-HB (en développement)
(développement arrêté)	
DTwP-Hib-HB-IPV	DTaP-Hib-HB-IPV (en développement)
(développement arrêté)	

Abréviations: D: diphtérie; T: tétanos; wP: pertussis whole-cell; aP: Pertussis acellulaire; IPV: polio inactivé injectable; Hib: Haemophilus influenzae de type b; HB: hépatite B.

Il y a divers arguments à l'appui de la priorité de combiner les antigènes cités dans des vaccins multivalents:

- Le vaccin DTP restera à l'avenir la clé de voûte des programmes de vaccination destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants.
- Grâce à une campagne de vaccination contre la

poliomyélite maintenue des décennies durant, la poliomyélite causée par le virus sauvage n'est plus présente dans la région européenne, à l'exception d'épidémies en 1992-96, entre autres aux Pays-Bas et en Albanie, avec 193 cas en 1996 dans ce dernier pays. Dans les pays qui, comme la Belgique, vaccinent avec le vaccin polio oral, les derniers cas enregistrés de poliomyélite sont associés à la vaccination orale (voir article Poliomyélite, vaccination OPV ou IPV p. 4). Pour cette raison, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande qu'au moment où l'éradication mondiale du virus de la poliomyélite est atteinte, seul le vaccin inactivé injectable (IPV) soit encore utilisé. L'introduction de l'IPV est facilitée par le développement de vaccins combinés avec le DTP.

- Les vaccins contre l'Hib ont reçu une place importante depuis quelques années dans les programmes de vaccination des nourrissons, et étaient déjà dès le début principalement administrés en combinaison avec les vaccins DTP.
- Depuis quelques années, le vaccin contre la coqueluche cellulaire (whole cell Pertussis) est remplacé progressivement par des versions acellulaires; les premiers vaccins tétra- (DTP-IPV) et pentavalents (DTP-IPV-Hép.B), comportant les antigènes du Pertussis acellulaire, ont été récemment enregistrés et mis sur le marché dans plusieurs pays.
- La décision a été prise, également en Belgique, d'adjoindre la vaccination contre l'hépatite B au programme de vaccination de routine des nourrissons et des adolescents.

L'immunogénicité des vaccins combinés

Réussir la combinaison de tous ces antigènes (y compris les contaminants dépendant du processus de production, les stabilisants indispensables, les produits de conservation et les adjuvants) n'est pas une mince affaire.

Pour avoir un aperçu des interactions potentielles entre les composants (aussi bien sur le plan de la tolérance que de l'immunogénicité), on n'a pas développé dès le début le vaccin le plus polyvalent (disons l'hexavalent), mais bien dans une succession d'études cliniques l'ajout des différents antigènes un par un, avec comparaison avec leur administration séparée.

C'est spécialement la possibilité d'administrer les vaccins Hib mélangés aux vaccins DTPw qui a été évaluée de manière détaillée.

Il apparaît que l'immunogénicité des différents antigènes des vaccins combinés est comparable à celle résultant de leur administration séparée, excepté pour l'antigène Hib. L'interaction avec la réponse immunitaire Hib varie fortement et n'est pas seulement dépendante du mode d'administration, mais également du type de vaccins utilisés (vaccins conjugués Hib différents, vaccins DTP répondant à la pharmacopée américaine ou européenne, vaccins contre la

coqueluche à cellules entières ou acellulaires) ? D'un côté, une administration combinée de DTPw et d'autres antigènes conduisait à des taux d'anticorps anti-Hib plus élevé (Hib et vaccin DTPw de Lederle-Praxis) (3), d'un autre côté, à des taux plus bas (Hib et vaccin DTPw de Pasteur Mérieux Connaught) (4, 5) que ceux obtenus par l'injection séparée. Les études qui se sont intéressées à la possibilité de combiner les vaccins Hib avec les vaccins DTPa, ont démontré une interaction encore plus forte avec la réponse immunitaire à l'Hib. Ce phénomène se manifeste avec les différents vaccins conjugués Hib, quelque soit le type de vaccin pertussis acellulaire qui soit utilisé dans la combinaison (6, 7). L'ajout du vaccin polio injectable (IPV), du vaccin hépatite B (HB) (9) ou des deux (10,11) dans la combinaison, a peu ou pas d'influence sur ce phénomène.

En dépit de l'interaction, la protection est cependant bonne. L'analyse du pourcentage d'enfants présentant des taux d'anticorps protecteurs après la vaccination de base ou le rappel et l'évaluation du développement de la mémoire immunitaire (priming effect) de ces vaccins combinés ont conclu que la répression significative de la réponse immunitaire à l'Hib n'altère pas le taux de protection final après vaccination, et donc n'est pas cliniquement significatif. Une induction immunitaire efficace demeure toujours, même en présence de concentrations basses d'anticorps circulants, garante d'une réponse anamnétique rapide lors d'un contact avec l'agent infectieux. Les concentrations élevées d'anticorps circulants Hib spécifiques, qui en sont la conséquence, permettent une protection suffisante.

Sécurité et tolérance des vaccins combinés

Toutes les combinaisons étudiées, les vaccins hexavalents inclus, remplissent les critères d'un vaccin sûr et bien toléré. La proportion d'enfants présentant des réactions locales et/ou générales est comparable à celles des différents vaccins lorsqu'ils sont administrés séparément. Les combinaisons avec le vaccin Pertussis acellulaire sont, en outre, sans exceptions mieux tolérées que celles recourant aux vaccins classiques à cellules entières.

Avantages des vaccins combinés

- Confort accru
 - moins d'injections, moins de contacts
 - protection contre un plus grand nombre de maladies
- Compliance accrue
 - meilleure acceptation
 - moindre risque d'arrêt en cours de vaccination
- Coûts réduits
 - coût d'administration réduit (moins de flacons, d'aiguilles, de seringues,...)
 - support logistique simplifié (transport, stockage, enregistrement)

- Meilleure couverture vaccinale
- administration efficiente
- contrôle des maladies

Recommandations

Dans un futur rapproché, différents nouveaux vaccins combinés, basés sur le DTPa, seront disponibles pour la vaccination des nourrissons et des jeunes enfants. La licence européenne pour le vaccin le plus polyvalent à l'heure actuelle (un hexavalent) est attendue pour la 2ème moitié de l'année 2000.

Lorsqu'il sera sur le marché, le vaccin sera recommandé pour la vaccination primaire, avec trois injections avant l'âge de 6 mois, et un rappel au cours de la deuxième année de vie.

En concordance avec le calendrier belge de vaccination, la vaccination de base complète pourra être garantie en une seule injection, aux âges de 3, 4, 5 et 13 mois.

Conclusion

Le développement des nouveaux vaccins combinés facilitera grandement les programmes de vaccination pour le contrôle des maladies infectieuses. L'avenir des vaccins combinés est plein de promesses, mais en même temps un grand défi pour l'industrie du médicament. La combinaison de vaccins est un processus complexe, souvent incertain. En dépit des meilleurs soins lors de la préparation, de la conservation, du mélange et de l'administration des produits combinés, une interférence entre les composants n'est a priori jamais complètement exclue. Pour ces raisons, tout nouveau vaccin combiné doit être considéré comme un nouveau produit, qui diffère aussi bien physiquement qu'immunologiquement des vaccins qui le composent.

L'évaluation des vaccins combinés ne peut se limiter aux données de sécurité et d'immunogénicité, mais exige également une information complémentaire sur le «priming effect» induit par le vaccin, avant de pouvoir être utilisé à grande échelle dans les programmes de vaccination.

*Dr. K. Hoppenbrouwers
Dienst Jeugdgezondheidszorg KUL*

Références :

1. Decker DM and Edwards KM. Combination vaccines. In: Vaccines, Chapter 20, p. 508-530, WB Saunders Company, 1999, 3rd ed., eds. Plotkin, SA and Orenstein, WA
2. André FE. Development and clinical application of new polyvalent paediatric vaccines. Vaccine 1999; 17: 1620-1627
3. Paradiso PR, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccine in young infants. Pediatrics 1993; 92: 827-832
4. Ferreccio C, Clemens J, Avendano A, et al. The clinical and immunologic response of Chilean infants to Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria-

- tetanus toxoids-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1991; 10: 764-771
5. Hoppenbrouwers K, Lagos R, Swennen B, et al. Safety and immunogenicity of an Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) combination vaccine administered in a dual-chambered syringe to infants in Belgium and Chile. *Vaccine* 1998; 16: 921-927
 6. Eskola J, Olander RM, Hovi T, et al. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996; 348: 1688-1692
 7. Hoppenbrouwers K, Kanra G, Roelants M, et al. Priming effect, immunogenicity and safety of an Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) combination vaccine administered to infants in Belgium and Turkey. *Vaccine* 1999; 17: 875-886
 8. Halperin SA, King J, Law B, et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae – tetanus toxoid conjugate vaccine given separately or in combination with a three-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first four doses. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 995-1001
 9. Schmitt HJ, Bock H, Bogaerts H, et al. Single injection of a combined DTPa-Hep B and Hib tetanus conjugate vaccine; a feasibility study. Programs and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstr G64. San Francisco, September 1995, American Society for Microbiology, Washington, DC
 10. Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Assessment of a liquid hexavalent vaccine in French infants. 17th annual meeting of the ESPID, May 19-21 1999, Crete, Greece, P-96
 11. Schmitt HJ, Knuf M, Uwamwezi MC, Ortiz E, and Sanger R. Immunogenicity and reactogenicity of a separate and combined DTPa-HBV-IPV +/- Hib vaccine. 17th annual meeting of the ESPID, May 19-21 1999, Crete, Greece, P-98
 12. Gupta RK, Relyveld EH, Lindblad EB, et al. Adjuvants – a balance between toxicity and adjuvanticity. *Vaccine* 1993; 11: 293-303
 13. Kayhty H, Eskola J, Peltola H, et al. Immunogenicity in infants of a vaccine composed of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide mixed with DTP or conjugated to diphtheria toxoid. *J. Infect. Dis.* 1987; 155: 100-106
 14. Lieberman JM, Greenberg DP, Wong VK, et al. Effect of neonatal immunization with diphtheria and tetanus toxoids on antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J. Pediatr.* 1995; 126: 198-205

Poliomyélite

VACCINATION OPV OU IPV ?

Pour lutter contre la poliomyélite nous disposons depuis les années '50 de deux vaccins, un vaccin oral contenant des virus vivants atténués (type Sabin), et un vaccin injectable contenant des virus inactivés (type Salk).

La poliomyélite est due à trois virus proches, les poliovirus 1, 2 et 3, appartenant à la famille des Picornaviridae, genre

entérovirus. Ce sont des petits virus à ARN sans enveloppe. Ils sont donc particulièrement résistants et peuvent être transmis de façon indirecte par l'environnement contaminé. L'homme est le seul hôte. Ces virus sont peu pathogènes, ne provoquant une paralysie que dans 1 pour cent ou 1 pour mille des cas d'infection. Ce risque dépend de l'âge des gens atteints, le risque étant plus élevé chez les adultes que chez les enfants. Un autre facteur jouant un rôle sont les injections et les amygdalotomies, qui peuvent précipiter la paralysie.

OPV

Le vaccin oral (OPV) est bon-marché, facile à administrer et entraîne une bonne immunité au niveau des muqueuses. Il est transmissible de l'individu vacciné vers d'autres, ce qui représente un avantage en circonstances épidémiques, où il entre en compétition avec le virus sauvage. La vaccination secondaire que cela entraîne est surtout réelle dans des populations à mauvaise couverture vaccinale. Un des inconvénients de l'OPV est son efficacité variable dans des populations soumises à de fortes pressions infectieuses, comme dans le tiers-monde. Différentes infections virales intestinales peuvent interférer avec les virus vaccinaux. Un inconvénient théorique est la possibilité de transmettre des virus ou des éléments génomiques présents dans les cellules utilisées pour la fabrication des vaccins, tel le SV40 des singes transmis il y a quelques décennies. Actuellement ce risque est complètement contrôlé. L'inconvénient majeur est qu'en se développant dans l'intestin certains virus peuvent subir des mutations qui les rendent plus virulents, particulièrement le polio 3. Cela entraîne un risque de poliomyélite postvaccinale avec paralysies pour le vacciné et pour les personnes de l'entourage qui ne seraient pas immunisées. Ce risque est extrêmement faible et se situe autour de 1 par million à 1 par 5 millions (en Belgique, 1 cas tout les 8 à 42 ans). Il existe surtout lors de la première dose, chez l'adulte, et en cas d'immunodépression du vacciné ou d'un de ses contacts. Pour cette raison on évitera l'OPV chez les adultes et chez les immunodéprimés, ou si dans l'entourage de la personne qu'on vaccine, il y a un immunodéprimé.

IPV

Le vaccin polioinactivé (IPV) qui est disponible actuellement a une efficacité fortement augmentée par rapport au vaccin Salk original. Les anglosaxons parlent de "enhanced potency IPV" (eIPV). L'avantage de l'eIPV est qu'il ne provoque jamais de paralysie postvaccinale. Le risque de transmission de virus ou d'éléments viraux étrangers est nul. Son efficacité est constante. Son administration requiert des injections, mais l'utilisation de vaccins combinés (avec tétanos-diphthérie-coqueluche et d'autres) évite les injections supplémentaires. La plus faible immunité au niveau des

muqueuses ne semble pas en pratique représenter un inconvénient majeur. Aux Pays-Bas, on a toujours utilisé et on utilise uniquement l'eIPV. Lors de l'épidémie de 1992-'93, seuls les groupes non vaccinés furent affectés. Dans les groupes vaccinés, une protection de groupe semble avoir joué même dans les régions où la couverture était imparfaite.

Réflexions actuelles

Depuis que l'assemblée générale de l'OMS a décrété la volonté d'éradiquer la poliomyélite pour l'an 2000, des pas gigantesques ont été accomplis. Entre 1988 et 1996, le nombre de cas déclarés a diminué de 10 fois malgré un meilleur rapportage. La poliomyélite a disparu du continent américain depuis 1992. Des foyers infectieux persistent pourtant, particulièrement en Afrique centrale. Remarquons cependant que la dernière épidémie européenne centrée sur l'Albanie date de 1996. Cet effort d'éradication au niveau mondial est porté par diverses organisations officielles, OMS, UNICEF, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), ou privées comme le Rotary, et les différents gouvernements des pays concernés. La politique mise en place se base sur plusieurs axes.

1. Le renforcement de la vaccination de base dans le cadre des programmes normaux de vaccination des enfants a porté des fruits dans tous les pays où le système de santé est bien organisé.
2. Dans les pays où ce système de base a des défaillances, on a implémenté des journées nationales de vaccination. Ces journées nationales sont organisées en principe deux fois dans l'année et s'adressent à tous les enfants jusqu'à 5 ans. Même dans les régions instables à cause de guerres, on a pu obtenir l'arrêt des hostilités, le temps que la vaccination soit administrée.
3. Une surveillance active est absolument essentielle pour s'assurer de l'absence de poliomyélite. Celle-ci peut se baser sur l'investigation de tous les cas de paralysie flasque et sur une surveillance virale des populations et des eaux usées.
4. Le dernier élément dans les efforts d'éradication est ce que les anglais appellent 'mopping up operations', des opérations de nettoyage par vaccination intensive autour de cas résiduels d'infection.

En ce début d'année 2000, on peut être assez optimiste. La poliomyélite ne sera sans doute pas éradiquée en 2000, mais ce but semble atteignable dans les quelques années prochaines.

Dans cette situation des questions surgissent sur la meilleure politique à suivre dans la phase de transition. Les nombreux pays qui n'ont plus de cas de poliomyélite, mais qui utilisent

le vaccin OPV, comme la Belgique, sont confrontés aux cas résiduels de paralysie par le vaccin. La meilleure solution semble être un passage à l'eIPV pour les années à venir, dans des circonstances qui n'influencent pas négativement la couverture vaccinale. Cela implique une coordination entre les différents acteurs et autorités, un changement de la loi dans notre pays, la disponibilité effective de quantités suffisantes d'eIPV dans les combinaisons vaccinales nécessaires et la possibilité de les financer, et finalement une information convenable du public et des vaccinateurs. La procédure est en route, mais en attendant le passage à une politique vaccinale modifiée, il est impératif de continuer à vacciner les enfants avec l'OPV. Le pire serait une baisse de la couverture vaccinale, qui soumettrait la population au risque d'une importation à partir d'un pays endémique.

P. Goubau, Virologie - UCL

Breve

VACCIN PERTUSSIS ACELLULAIRE

Le 2 décembre 1999, le Chief Medical Officer du Royaume Uni adressait une circulaire à l'ensemble des médecins et aux Autorités médicales du pays, suite aux problèmes de livraison des vaccins contre la coqueluche et contre le méningocoque (A & C).

Pour pallier au manque de vaccins pertussis à cellules entières (Pw), il proposait de passer aux vaccins Pertussis acellulaire (Pa).

Les instances anglaises de santé donnaient la préférence au vaccin anticoquelucheux acellulaire de SmithKline Beecham (Infanrix), qui comporte trois antigènes (l'hémagglutinine, la toxine coquelucheuse et la pertactine).

Le vaccin Pertussis acellulaire de Pasteur-Mérieux (Tetravac) était retenu comme 2ème choix, parce que d'une part il contient seulement deux antigènes (l'hémagglutinine et la toxine coquelucheuse), ce qui fait qu'il procure une protection moindre contre la coqueluche, et d'autre part il est couplé à un vaccin antipoliomyélique inactivé.

Récemment, différentes études à large échelle ont été publiées en Suède, en Italie, au Sénégal, en Grande Bretagne et au Canada; elles mettent en évidence le lien qui existe entre le nombre d'antigènes et l'efficacité du vaccin

anticoquelucheux. Le vaccin à trois antigènes est aussi efficace que le meilleur vaccin anticoquelucheux cellulaire. Le vaccin à deux antigènes affiche clairement le moins bon résultat, tandis que le vaccin à 5 antigènes se comporte un peu mieux que celui à 3 composants.

Dans un modèle animal, le Dr. Guiso a pu démontrer que l'ajout de Pertactine exerçait un effet synergique sur un vaccin DTPa à deux composants antigéniques coquelucheux. Les études récentes démontrent également la forte diminution des effets secondaires, aussi bien locaux que généraux, lors de l'usage de vaccins Pertussis acellulaire. Les vaccins DTPa peuvent être mélangés avec un vaccin Hib du même producteur, sans perte d'activité cliniquement significative (voir article Vaccins combinés).

Prof. Dr. R. Clara

Références :

1. Eskola J. et al. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. Lancet 1999; 354: 2063-68.
2. Goldblatt D. et al. The induction of immunologic memory after vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and acellular pertussis-containing diphtheria, tetanus and pertussis vaccine combination. J Infect Dis 1999; 180: 538-541.
3. Greco D. et al. A control trial of two acellular vaccines and one wholecell vaccine against pertussis. N Engl J Med 1996; 334: 341-8.
4. Guiso N. et al. Intranasal murine model of Bordetella pertussis infection. Prediction of protection in human infants by acellular vaccines. Vaccine 1999; 17: 2366-2376.
5. Gustafsson L. et al. A controlled trial of a two component acellular, a five component acellular, and a wholecell pertussis vaccine. N Engl J Med 1996; 334: 349-355.
6. Halperin S. A. Developing Better Paediatric Vaccines. The Case of Pertussis Vaccine. Bio Drugs 1999; 12: 175-191.
7. Miller E. et al. Effect of schedule of reactogenicity and antibody persistence of acellular and whole-cell vaccines: value of laboratory tests as predictors of clinical performance. Vaccine 1997; 15: 51-60.
8. Olin P. et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Lancet 117; 350: 1669-1677.
9. Simondon F. et al. A randomised double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. Vaccine 1997; 15: 1606-1612.

Questions/réponses

Un médecin nous pose plusieurs questions intéressantes.

Lorsque la mère d'un nouveau-né est porteuse du virus de l'hépatite B, on vaccine l'enfant à la naissance. Quel schéma de vaccination appliquer ensuite ? Quel vaccin utiliser ? Et que faire lorsque c'est le père qui est AgHBs positif ?

Lorsque la mère est positive pour l'AgHBs, le nouveau-né doit effectivement recevoir dans les 12 heures aussi bien des immunoglobulines spécifiques (dans le quadrant supéro-interne de la fesse) que la première dose du vaccin contre l'hépatite B (dans la face antéro-latérale de la cuisse). Le schéma de vaccination à suivre ultérieurement peut être une dose à 1 et 6 mois, ou 1 dose à 1, 2 et 12 mois. Les deux schémas sont applicables. La naissance est en effet considérée comme moment " 0 ". Quelle que soit la situation ou l'indication qui amène à vacciner, on peut toujours changer de marque de vaccin sans avoir de problème de sécurité ou d'immunogénicité (Engerix-junior <> Hbvax II-junior).

Vous posez aussi la question de l'attitude à avoir lorsque le père est porteur du virus de l'hépatite B. Ma proposition est la suivante : d'abord contrôler la mère et si elle est séronégative, la vacciner. Vacciner immédiatement toutes les autres personnes (et donc aussi les enfants) qui vivent sous le même toit. Lorsque le père est eAf ou HBV-DNA positif, il existe même une modalité de remboursement spéciale via l'INAMI (médecin conseil).

Où faut-il pratiquer la vaccination ? Quelle aiguille doit-on employer ?

Les sites d'injection recommandés pour l'administration intramusculaire de vaccins chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants âgés de moins d'une année sont le côté antéro-latéral de la cuisse ou le bras (muscle deltoïde). Ce dernier site est recommandé pour toute personne âgée de plus d'une année.

Le choix de ces sites garantit d'une part la résorption intramusculaire des antigènes injectés et de ce fait une efficacité maximale du vaccin, et d'autre part une sécurité maximale de la vaccination.

Lors d'une vaccination dans la région fessière, il y a un risque plus important d'injecter le vaccin dans le tissu sous-cutané, avec pour conséquence une immunogénicité diminuée et un risque de léser le nerf sciatique.

Les aiguilles d'injection pour l'administration intramusculaire de vaccins doivent être assez longues pour pénétrer dans le muscle (16-25 mm). Il existe 2 techniques de vaccination: une première, dans laquelle on comprime la masse musculaire au niveau du lieu d'injection; une deuxième où la peau est tendue entre le pouce et l'index. On utilisera une longueur déterminée d'aiguille en fonction de la technique de vaccination: une longueur de 25 mm pour la première technique, de 16 mm pour la deuxième technique. L'injection dans la cuisse provoque un peu plus de réactions locales (gonflement, rougeur et douleur) que l'injection dans la région fessière. La douleur est combattue au mieux par le paracétamol (15 mg toutes les 4 à 6 heures). En cas de symptomatologie prononcée, il est conseillé de passer au vaccin DTPa. Les effets secondaires diminuent dans une proportion de 5 à 10 en comparaison avec le vaccin DTPw. L'injection dans la fesse est fautive, à l'exception de l'administration de grandes quantités chez des nouveau-nés ou des nourrissons.

Dr. Pierre Van Damme - UIA

Références :

- K. De Groote, P. Van Damme, A. Deprettere, P. Michielsens. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. Is there a standard policy in Flanders (Belgium)? Acta Gastroenterolo Belg 1997 ; Vol XV : 255258.
- M. Van Der Wielen, P. Van Damme. De intramusculaire toediening van vaccins : inentingsplaats et vaccinatietechniek ? Tijdschr voor Geneesk 1999; 19: 1391-1396.

Peut-on vacciner des prématurés ?

La réponse est positive. Les prématurés, même lorsqu'ils sont de faible poids pour leur âge, doivent être vaccinés aux moments prévus, donc sans apporter une correction à leur âge déterminé par la date de la naissance. Les doses et les intervalles entre vaccinations sont semblables que pour les bébés nés à terme.

Il y a deux exceptions à cette règle:

- on ne donne pas le vaccin OPV avant la sortie de l'hôpital, afin de prévenir des infections vaccinales nosocomiales dans les services prenant en charge les prématurés;
- lorsque la mère est AgHBs positive (voir plus haut).

Les prématurés présentant une dysplasie bronchopulmonaire sont vaccinés de préférence contre l'Influenza à l'âge de 6 mois (2 doses données espacée d'un mois); cette vaccination doit être répétée annuellement. Leurs parents, frères, soeurs et toutes les personnes prenant soin de l'enfant, donc également les médecins et les infirmières, doivent également être vaccinés contre l'Influenza.

Que faire en cas de spina bifida ?

Les enfants porteurs de spina bifida doivent également recevoir tous les vaccins, dont le vaccin antioquelucheux acellulaire.

Quant et comment les vaccinations de rattrapage doivent-elles être initiées ?

Il existe diverses situations dans lesquelles des vaccinations de rattrapage sont nécessaires:

- le schéma de vaccination est interrompu depuis longtemps
- les informations sur l'état de vaccination sont inconnues
- le schéma de vaccination n'a jamais été initié.

Lorsque le schéma vaccinal est interrompu depuis longtemps, il n'est pas nécessaire de recommencer la vaccination, ou d'administrer des doses supplémentaires. Il est suffisant d'administrer les doses manquantes, en tenant compte de l'âge minimum requis pour le démarrage de certaines vaccinations et de l'intervalle minimum entre les doses. Un long intervalle, même de quelques années, entre deux administrations du même vaccin ne réduit pas la réponse immunitaire induite par une dose de rappel; cette réponse est même meilleure qu'après un intervalle (trop) court.

Les enfants dont l'état vaccinal n'est pas connu doivent être considérés comme n'ayant jamais été vaccinés. Ces situations sont exceptionnelles; la plupart du temps, il s'agit d'enfants de personnes immigrées ou d'enfants étrangers adoptés. Chez les enfants de personnes immigrées qui passent leurs vacances dans leur pays d'origine, il est recommandé de compléter le schéma de vaccination avec le vaccin contre l'hépatite A.

Schéma de rattrapage des vaccinations de base entre l'âge de 1 et de 7 ans.

Intervalle conseillé entre les administrations

1ère dose	4 sem. après la 1ère dose	8 sem. après la 1ère dose	12 mois après la 1ère dose
OPV of IPV	DTPa**	OPV of IPV	OPV of IPV
DTPa**	Hib*	DTPa	DTPa
RRO	HepB ou HepA+HepB	HepB ou HepA+HepB	HepB ou HepA+HepB

Rappel de vaccinations

A l'âge de 6 ans	TD ou DTPa+OPV ou IPV
A l'âge de 12 ans	RRO
A l'âge de 16 ans	Td

* Hib: après l'âge de 5 ans, la vaccination Hib n'est recommandée qu'en cas d'immunodépression ou d'asplénie. La méningite à Hib ne survient que rarement après l'âge de 12 mois; l'épiglottite et la septicémie rarement après l'âge de 4 ans.

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 «Vaccination», composé d'experts issus de toutes les universités belges et d'organismes ou instances, belges ou luxembourgeois, actifs en matière de vaccination.

Ni les auteurs, ni les experts ne sont rétribués pour leur collaboration.

Le choix rédactionnel et le contenu des articles dépendent exclusivement du secrétariat de rédaction et 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

Si vous vous posez des questions concernant les vaccinations, vous pouvez les adresser au secrétariat de rédaction,
65, rue Sans Souci - 1050 Bruxelles
ou par fax : 02/512 54 36.

Un membre du Groupe de Réflexion Scientifique "Vaccination" y répondra dans un prochain numéro.

Les frais d'impression et de diffusion de Vax Info sont couverts grâce au mécénat de SmithKline Beecham Pharm

** DTPa: le vaccin Pertussis acellulaire actuel ne peut être administré que maximum jusqu'à l'âge de 6 ans, du fait de sa haute teneur en anatoxine diphtérique. Dans la littérature, les anatoxines tétanique et diphtérique du vaccin Pertussis acellulaire semblent cependant n'occasionner que rarement des problèmes. Néanmoins, les producteurs devront à l'avenir mettre sur le marché un vaccin acellulaire ne comportant que la composante pertussis ou une dose réduite d'anatoxine diphtérique (pro adulto).

Peut-on vacciner en cas d'administration d'antibiotiques ? De diarrhées ? De fièvre ? De convalescence ?

A l'exception du vaccin oral contre la typhoïde (Vivotif®), tous les vaccins peuvent être administré durant une **antibiothérapie**. Mais il va de soi que l'état général doit permettre une vaccination. Chez les enfants qui suivant une antibiothérapie de courte durée (8 à 10 jours), il est raisonnable, pour des raisons psychologiques, de postposer la vaccination après le traitement. Une antibiothérapie de longue durée n'est cependant pas une raison pour ne pas administrer une vaccination à l'âge recommandé.

En cas de **diarrhée** grave, il est possible que le virus vaccinal ne se multiplie pas à cause de l'interférence avec d'autres virus. La vaccination avec l'OPV doit en conséquence être reportée.

Dans la plupart des cas, on peut vacciner un **patient fiévreux** ou **convalescent**, mais parfois pas. Chaque cas doit être évalué en fonction de la gravité de la fièvre et du processus pathologique originel. Avant de vacciner, la cause de la fièvre doit toujours être recherchée.

Une fièvre modérée (< 38°) est rarement une contre-indication à l'administration d'un vaccin

Des infections banales des voies respiratoires ne sont pas une raison de reporter une vaccination.

Des reports répétés en raison de fièvres, ce qui survient principalement chez les enfants séjournant en crèches durant l'hiver, , conduisent à un arrêt définitif de la vaccination.

Les infections virales ou bactériennes érythémateuses ne constituent pas une contre-indication à la vaccination, y compris pour le vaccin RRO.

Lors de fortes fièvres ou d'un état général altéré de l'enfant, il peut être opportun de postposer la vaccination de quelques jours. Dès que la situation le permet, la vaccination doit être administrée, même pendant la période de convalescence.