



Vaccins hexavalents

Disponibilité en Belgique

Le développement récent de nouveaux vaccins contre plusieurs maladies graves complique sérieusement l'établissement d'un calendrier vaccinal acceptable par les parents en raison de la multiplication du nombre d'injections et de visites requises, en particulier chez le jeune nourrisson. La combinaison dans une même seringue de plusieurs vaccins utilisés en routine apparaît comme une solution pratique pour améliorer la compliance, garantir une bonne couverture vaccinale et réduire les coûts tout en ouvrant de nouveaux créneaux pour l'introduction de nouveaux vaccins. La production de vaccins combinés n'est malheureusement pas aussi simple qu'il n'y paraît à première vue. Il ne suffit pas de mélanger au hasard les différents composants connus. En effet, des modifications du pouvoir immunogène peuvent résulter du mélange de différents antigènes; en outre des interactions peuvent survenir selon le choix des stabilisants, des adjuvants ou des conservateurs.⁽¹⁾ Ceci implique, dans une première étape, de longues recherches galéniques sur la stabilité des composants, la reproductibilité des lots et les conditions de stockage et de péremption. La deuxième étape concerne la mise en œuvre d'importantes recherches cliniques. Il faut d'une part s'assurer que chaque nouvelle combinaison n'entraîne pas plus d'effets secondaires locaux et systémiques que le plus réactogène des composants administrés séparément. D'autre part, l'efficacité doit être équivalente en terme de prévention de l'affection à celle obtenue par chacun des composants administrés séparément (test de non-infériorité exigé par la FDA aux USA).⁽²⁾

Sommaire Sommaire

Vaccins hexavalents p. 1 - 3	▶ Disponibilité en Belgique
Recommandations p. 3 - 4	▶ Conseil Supérieur d'Hygiène – Calendrier vaccinal 2002-2003 – Grippe
Coqueluche p. 4 - 6	▶ Transmission intrafamiliale
Allemagne p. 6 - 8	▶ Politique vaccinale
Questions/Réponses p. 8	▶ administration simultanée du vaccin conjugué contre le méningocoque C et des autres vaccins recommandés aux nourrissons

■ Trivalent DTP

Les vaccins diphtérie, tétanos et coqueluche à cellules entières (DTPw) font partie des premiers vaccins combinés qui ont été introduits durant les années 40. Ils ont permis une réduction significative de l'incidence de ces trois maladies infectieuses. Toutefois la réactogénicité de ces vaccins principalement due à l'utilisation de cellules entières tuées de *B. pertussis* a donné lieu à une chute spectaculaire de la compliance vaccinale dans certains pays tels que le Royaume Uni, la Suède et le Japon durant les années 70. Ultérieurement, plusieurs vaccins dits acellulaires (DTPa) à base d'antigènes purifiés de *B. pertussis* ont été développés, avec comme objectif principal le maintien de l'efficacité vaccinale des vaccins DTPw et l'amélioration du profil de réactogénicité. Des études cliniques et un modèle animal ont montré que les vaccins acellulaires contenant, outre la toxine, d'autres antigènes pertussiques, sont plus efficaces. Le développement de vaccins DTPa efficaces et peu réactogènes a été une importante avancée qui a rapidement stimulé les efforts pour combiner ce vaccin avec d'autres vaccins utilisés en routine

chez le nourrisson, comme ceux contre l'*H. influenzae* de type b (Hib), la poliomyélite et l'hépatite B.⁽²⁾

■ Tétravalent DTPa + Hib

L'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) peut être la cause d'infections invasives sévères, notamment une méningite. Les premiers vaccins Hib composés uniquement de polysaccharides capsulaires du Hib n'avaient un pouvoir immunisant qu'à partir de l'âge de deux ans et ne répondaient dès lors pas aux données épidémiologiques de cette infection survenant essentiellement au cours des deux premières années de vie. Une nouvelle génération de vaccins Hib dits conjugués, liant le polysaccharide (PRP) à une protéine porteuse, a permis de résoudre la question de l'immunogénicité chez le nourrisson. Ces vaccins conjugués induisent une bonne réponse immu-

nitaires ainsi que l'apparition de lymphocytes T mémoire. Le recours à ces vaccins pour l'immunisation généralisée des nourrissons a donné lieu à la quasi-disparition des infections invasives à Hib dans les pays tels que la Belgique, où la couverture vaccinale est élevée. Plusieurs études ont montré une diminution significative du taux d'anticorps anti-PRP après la première série d'injections, lors de l'utilisation de vaccins combinés contenant DTPa et Hib, par rapport à l'injection séparée du vaccin Hib. Toutefois l'efficacité clinique ne paraît pas mise en cause car la mémoire immunitaire est efficacement activée, comme le montrent la réponse immunitaire anti-PRP lors d'un rappel avec le polysaccharide seul et l'incidence des infections à Hib dans les pays comme l'Allemagne ou le Canada, qui utilisent cette combinaison en routine depuis plusieurs années.⁽³⁾

■ Pentavalent DTPa-IPV + Hib

Les vaccins vivants atténués OPV (Sabin) et les vaccins inactivés IPV (Salk) combinant les trois types de virus polio ont été utilisés avec succès dans le monde, avec pour objectif l'éradication de la poliomyélite. En Belgique, seule la vaccination contre la poliomyélite est obligatoire. Le vaccin OPV a été utilisé jusqu'au 31 décembre 2000, mais le risque très faible d'une poliomyélite induite par les mutations du vaccin vivant atténué dans l'entérocyte a été jugé inacceptable et depuis le 1er janvier 2001, le vaccin inactivé IPV doit être utilisé. Depuis plusieurs années déjà, de nouveaux vaccins IPV avec un pouvoir antigénique accru (enhanced : eIPV) sont disponibles. La production de vaccins combinés DTPa-IPV sûrs et efficaces a permis un nouveau tournant dans le choix vaccinal.⁽³⁾ Aujourd'hui, en Belgique, les nourrissons reçoivent le vaccin combiné DTPa - IPV (0.5 ml) mélangé avec le Hib (lyophilisé). Durant la même consultation, le vaccin

contre l'hépatite B peut aussi être administré dans un autre site.

■ Hexavalent DTPa-IPV-Hep B + Hib

L'application de la vaccination universelle contre l'hépatite B, gratuite et disponible pour tous les nourrissons, ne fut introduite en Belgique qu'en 1999. Le prochain objectif logique consiste dès lors à proposer l'utilisation d'un vaccin combiné hexavalent DTPa-IPV-HepB + Hib, qui diminuerait le nombre d'injections tout en permettant l'introduction dans le calendrier vaccinal d'autres vaccinations, telles que celles contre les méningocoques, les pneumocoques, etc. Deux vaccins hexavalents, l'un prêt à l'emploi (Hexavac - Aventis Pasteur) et l'autre, dont l'Hib est adsorbé, à reconstituer extemporanément (Infanrix HeXa - GlaxoSmithKline) ont été évalués dans de grandes études⁽⁴⁻⁶⁾ et ont été enregistrés en Europe.* Il existe quelques différences dans la composition de ces deux vaccins. D'une façon générale, ils sont bien tolérés et les réponses en anticorps sont acceptables pour chacun des composants avec, toutefois, une diminution attendue du taux d'anticorps contre Hib comparativement à l'administration séparée de ce vaccin.⁽⁷⁾ Ces vaccins sont déjà utilisés en routine chez le nourrisson dans 8 pays européens, en particulier chez nos voisins, en Allemagne et au Grand-Duché du Luxembourg. Leur utilisation en Belgique permettrait d'améliorer la couverture vaccinale contre ces six infections et d'ouvrir des créneaux pour les nouveaux vaccins.⁽⁸⁾

■ Risque de surcharge en antigènes ?

Beaucoup de parents et certains médecins craignent que la combinaison de vaccins surcharge le système immunitaire. En réalité, les vaccins diminuent le nombre d'antigènes auxquels le système immunitaire doit répondre, que ce soit lors d'une maladie naturelle ou lors

de l'utilisation de vaccins moins récents. Par exemple, le vaccin Hib n'apporte que 2 antigènes alors qu'une infection invasive à Hib entraîne une réponse immunitaire vis-à-vis de plus de 50 composants antigéniques. De même, la vaccination contre l'hépatite B ne comporte qu'un antigène versus 7 pour le virus. Les vaccins trivalents DTPw à cellules entières contiennent plus d'antigènes que les vaccins hexavalents basés sur le DTPa. En outre, les immunologistes ont estimé que le système immunitaire est capable de répondre simultanément à plus de 10 millions d'antigènes différents. Bien sûr, beaucoup de vaccins sont administrés par voie parentérale et non à la surface des muqueuses comme c'est le cas dans les maladies non-invasives; c'est pourquoi plus que le nombre, c'est la quantité d'antigènes différents présents dans chaque nouveau vaccin qui doit être soigneusement maîtrisée. Un des avantages des vaccins combinés réside également dans la réduction de la quantité de stabilisants, d'adjuvants et de conservateurs administrés par rapport à l'injection séparée de chaque vaccin pris individuellement.⁽⁹⁾

Dr Jacques Senterre

Professeur honoraire de pédiatrie (Ulg)

* **Infanrix HeXa est disponible au G-D de Luxembourg et, depuis le 01/09/2002, également en Belgique**

Pour la pratique, on retiendra

Un nombre sans cesse croissant de vaccins sont recommandés pour prévenir des infections potentiellement graves. Ceci entraîne une augmentation du nombre d'injections et des difficultés dans l'organisation du calendrier vaccinal, en particulier chez le jeune nourrisson. Le développement de vaccins acellulaires pour prévenir la coqueluche, beaucoup moins réactogènes, et l'obligation d'utiliser du vaccin inactivé pour éradiquer la poliomyélite ont conduit à produire de nouvelles combinaisons de vaccins. Deux vac-

cins hexavalents permettant de prévenir le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B et les infections invasives à *H. influenzae* de type b sont actuellement disponibles et déjà utilisés dans 8 pays européens. D'une façon générale, ces deux vaccins DTPa-IPV-HepB + Hib sont bien tolérés et ont une immunogénicité analogue aux vaccins de référence administrés séparément, à l'exception d'une diminution du taux d'anticorps contre Hib. Cette réduction de la production d'anticorps ne s'accompagne pas d'une diminution de la réponse immunitaire lors de l'administration d'une dose de rappel. L'utilisation d'un vaccin hexavalent en Belgique pourrait favoriser l'obtention d'une couverture vaccinale adéquate contre ces six infections et l'ouverture de créneaux pour l'introduction de nouveaux vaccins.

Références :

1. Decker MD, Edwards KM. Combination vaccines: Problems and promise. *J Pediatr* 2000;137:291-5.
2. Yeh SH, Ward JI. S. Strategies for development of combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S5-9.
3. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S10-18
4. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, et al. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000; 137:304-12.
5. Mallet E, Fabre P, Pines E, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr infect Dis J* 2000;19:1119-27
6. Yeh SH, Ward JI, Partridge S, et al. Safety and immunogenicity of pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:973-80.
7. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, et al. I. Immunogenicity of a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1135-40.
8. Rennels MB. Combination vaccines. *Pediatr infect Dis J* 2002;21:255-7.
9. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:S40-4.

Recommandations

Conseil Supérieur d'Hygiène

Nous vous communiquons deux avis récents importants émis par le Conseil Supérieur d'Hygiène.

■ Calendrier vaccinal des nourrissons

Compte tenu de l'intérêt d'une vaccination précoce contre le méningocoque C et de la compatibilité de ces vaccins conjugués avec le RRO, il est proposé d'avancer à 12 mois l'âge de ces 2 vaccinations.

Calendrier vaccinal - Schéma vaccinal de base recommandé (2002-2003)

Vaccins	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	13 mois	14 mois	15 mois	18 mois	⁽¹⁾ 5-6 ans	⁽²⁾ 11 ans (10-12)	⁽⁴⁾ 15 ans (14-16)
Polio	⁽⁶⁾ IPV	⁽⁵⁾ (IPV)	⁽⁶⁾ IPV			⁽⁶⁾ IPV			IPV		
Diphtérie-Tétanos-Coqueluche	DTPa	DTPa	DTPa			DTPa			Td ou DTPa		Td
<i>Haemophilus Influenzae</i> de type B	Hib	Hib	Hib			Hib					
Hépatite B		VHB	VHB			VHB				⁽³⁾ VHB	
Rougeole Rubéole Oreillons					⁽⁸⁾ RRO1				RRO	⁽²⁾ RRO2	
Méningocoque ⁽⁷⁾					⁽⁸⁾ MnC						

⁽¹⁾5-6 ans : 1ère année primaire
Td Comm. flamande
DTPa comm. française et germanophone

⁽²⁾10-12 ans : 5ème année primaire
(Comm. germanophone et flamande)
6ème année primaire
(Comm. française)

⁽³⁾10-12 ans : 1ère année secondaire
(Comm. germanophone et flamande)
6ème année primaire
(Comm. française)

⁽⁴⁾14-16 ans : 3ème année secondaire

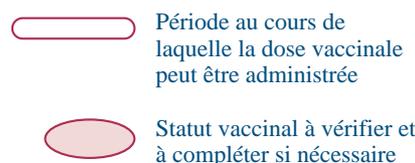
⁽⁵⁾ La vaccination polio se fera de préférence en utilisant un vaccin combiné IPV-DTP. Pour ce vaccin combiné, le schéma comporte 3 doses à un mois d'intervalle au cours de la 1ère année et 1 dose de rappel entre 13 et 18 mois. En cas de vaccination par le vaccin IPV seul, 3 doses sont suffisantes : l'intervalle entre les 2 premières doses sera alors de 8 semaines minimum, la 3ème dose sera administrée entre 13 et 18 mois.

⁽⁶⁾ Doses dont les dates sont à mentionner sur le certificat à remettre à la commune.

⁽⁷⁾ La vaccination contre le méningocoque C peut être administrée entre 2 mois et 19 ans, soit dans le cadre de campagnes de prévention organisées par les communautés*, soit en fonction d'un choix individuel. Si la vaccination est effectuée avant l'âge d'1 an, 3 doses de vaccins doivent être administrées à 1 mois d'intervalle.

⁽⁸⁾ Compte tenu de l'intérêt d'une vaccination précoce contre le méningocoque C et de la compatibilité de ces vaccins conjugués avec le RRO, il est proposé d'avancer à 12 mois l'âge de ces 2 vaccinations.

* NDLR : En Communauté flamande, entre 1 et 6 ans et 15 et 18 ans, en Communautés française et germanophone, entre 1 et 6 ans.



■ Vaccination contre la grippe

Le CSH a émis le 21.3.2002 un nouvel avis dont nous reprenons ci-dessous un extrait.

NDLR : Indications connues

- Doivent impérativement être vaccinées: les personnes à risque de complications, c'est-à-dire toute personne au-delà de 65 ans, même en bonne santé et les personnes institutionnalisées, tout patient à partir de l'âge de 6 mois avec une affection chronique sous-jacente, même stabilisée, d'origine pulmonaire, cardiaque, hépatique, rénale, métabolique ou des troubles immunitaires (naturels ou induits) et les enfants de 6 mois à 18 ans sous thérapie à l'aspirine au long cours.
- Doivent également être vaccinées: les personnes pouvant transmettre la maladie aux personnes à risque doivent être vaccinées, c'est-à-dire toute personne travaillant dans une institution de soins ou de repos, que ce soit le personnel médical ou administratif, les personnes vivant sous le même toit qu'une personne à risque, y compris les enfants.

NDLR : Indications nouvelles

- Sur base des données actuellement disponibles, le choix de la vaccination peut être fait à titre individuel par
 - toutes les personnes de 50 à 64 ans, même si elles ne présentent pas d'affection à risque car il y a une chance sur trois qu'elles présentent au moins un risque de complications, tout particulièrement les fumeurs, les buveurs excessifs et les obèses;
 - les femmes enceintes qui seront au-delà du premier trimestre durant la saison hivernale;
 - les voyageurs à risque dans les pays à climat tempéré de l'hémisphère sud entre avril et septembre; la dernière composition vaccinale disponible sera alors utilisée;
 - toutes les personnes qui n'appartiennent pas aux catégories précitées, et qui désirent éviter la maladie.

Le texte complet de l'avis peut être consulté sur le site :

www.health.fgov.be/CSH_HGR

Coqueluche

Transmission intrafamiliale

En Belgique, les années '50 ont vu les débuts de la vaccination contre la coqueluche. Celle-ci était administrée principalement avec le vaccin combiné Combivax® et reposait sur 3 injections de base aux âges de 3, 4 et 5 mois, et sur une dose de rappel à 13-14 mois. Grâce à l'efficacité des vaccins utilisés et à une couverture vaccinale élevée dans la population, on a assisté à une baisse importante du nombre de cas de coqueluche et les jeunes enfants étaient protégés contre une maladie potentiellement mortelle.

La quasi-disparition de l'image clinique typique a cependant abouti à une vigilance amoindrie chez les médecins et a amené certains à considérer la coqueluche comme une maladie disparue. Au cours de la dernière décennie, différents rapports ont été publiés, décrivant un accroissement du nombre de cas de coqueluche, et ceci aussi bien chez des adolescents et des adultes que des nourrissons.^(1,8,9,11) Qu'il s'agisse d'une réelle augmentation ou d'une contribution d'une meilleure identification liée aux nouvelles méthodes diagnostiques n'est pas tout à fait clair.⁽¹¹⁾ La situation est différente d'un pays à l'autre, avec une série de grandes épidémies dans certains pays comme les Pays-Bas. En dépit de grandes différences géographiques, l'accroissement parmi les nourrissons de moins de deux mois non vaccinés paraît réel dans tous les pays, y compris dans ceux où ne surviennent pas d'épidémies.^(6,8) Cette situation est celle de notre pays où nous voyons, depuis 1996, une augmentation modérée du nombre de cas de coqueluche.⁽⁵⁾ La cause de cet accroissement est probablement multifactorielle : y contribue une couverture vaccinale diminuée en raison de la faible popularité du vaccin utilisé à l'origine et, principa-

lement, de l'abandon du rappel à cause de ses effets secondaires. Ceci explique que l'on soit passé en janvier 2001 à un vaccin acellulaire et que l'âge des administrations de base ait été abaissé à 2, 3 et 4 mois.

■ Confirmation du rôle de la transmission intrafamiliale

La contamination du nourrisson est principalement attribuée aux adolescents et adultes de la cellule familiale, qui constitueraient un réservoir de souches circulantes de *B. pertussis*.^(8,9) Cependant, on n'avait encore jamais montré jusqu'à présent que la même souche de *B. pertussis*, qui occasionne une maladie atténuée et atypique chez l'adolescent et l'adulte, puisse mener à une coqueluche typique chez le nourrisson de moins de deux mois non vacciné.

Des techniques ont été développées récemment pour le typage génétique de souches de *B. pertussis* : le typage de la pertactine (prn) et de la toxine pertussique (ptxS1) est réalisé par séquençage du PCR spécifique et le typage moléculaire des souches de *B. pertussis* peut être effectué par électrophorèse en champ pulsé (PFGE). Cette dernière technique avait déjà été utilisée dans d'autres études sur la transmission du *B. pertussis* pendant une épidémie.⁽²⁾

En février 1999, à l'AZ-VUB, nous avons mené dans notre hôpital un suivi familial prospectif pour étudier le mode de contamination de la coqueluche. Une aspiration nasopharyngée a été effectuée pour PCR et culture à la recherche de *B. pertussis* dans l'entourage familial d'un enfant (cas index) faisant une coqueluche, confirmée elle aussi par PCR ou culture. Simultanément, l'âge, les symptômes et l'état vaccinal de ces proches étaient notés. Lorsqu'au sein d'une même famille était constatée une culture positive

aussi bien du cas index que d'un ou plusieurs membres de l'entourage familial, les souches isolées étaient comparées à l'aide d'une part d'un typage du pm-gen et du psx-gen et d'autre part du PFGE.

Au cours d'une période de 36 mois, une contamination par *B. pertussis* a été démontrée par PCR et/ou culture chez 93 enfants symptomatiques (cas index), dont 41 filles et 52 garçons. Cinquante deux des 93 cas index étaient âgés de moins de 4 mois et non vaccinés ou vaccinés incomplètement. Les 41 cas index restant étaient âgés de 4 mois à 17 ans et, parmi eux, 8 seulement avaient reçu une vaccination complète. Le consentement des parents pour une inclusion dans l'étude de famille a été obtenu pour 28 des 93 cas index. Les aspirations nasopharyngées pour PCR et culture pour *B. pertussis* ont été prélevées parmi 63 personnes de la cellule familiale de ces 28 cas index; 25 de ces personnes, appartenant à 18 familles, ont été trouvées positives au PCR et/ou à la culture.

Toutes les personnes infectées de l'entourage, à part deux, étaient plus âgées que le cas index correspondant et seules 6 d'entre elles étaient symptomatiques, avant ou au moment du diagnostic du cas index. Parmi ces personnes, les deux plus jeunes, un frère de 4 mois et une cousine de 6 mois, avaient des symptômes typiques de coqueluche, tandis que les quatre autres n'avaient que des signes modérés et atypiques d'infection. L'état vaccinal et la distribution par âges des membres de l'entourage positifs et négatifs n'étaient pas significativement différents et dans les deux groupes, la plupart avaient reçu une vaccination complète.

Pour 10 familles, une souche de *B. pertussis* a été isolée aussi bien chez le cas index que chez au moins une personne de la cellule familiale. Par comparaison des différentes souches provenant d'une famille, les isolats semblaient posséder toujours un génotype pm- et ptxS1 identiques, alors qu'on constatait clairement une hétérogénéité des typages PFGE des

isolats provenant des diverses familles. Une étude antérieure avait montré qu'en Belgique, les souches de *B. pertussis* circulant contenaient principalement la pertactine des types 2 et 3 et la toxine pertussique type SIA.⁽⁵⁾ Ceci restait le cas pour les isolats de notre étude. Le type PFGE des souches de *B. pertussis* circulant en Belgique est beaucoup plus diversifié. Une étude antérieure avait permis d'identifier en Belgique une trentaine de types différents.⁽⁵⁾ Il en résulte que le typage moléculaire PFGE est le plus adapté pour faire la différence entre différentes souches de *B. pertussis* et pour étudier la dissémination de cette bactérie.

Cette étude de famille démontre que la transmission intrafamiliale de *B. pertussis* est importante et qu'aussi bien des nourrissons en bas âge non vaccinés que des adolescents ou des adultes antérieurement vaccinés sont contaminés. Donc la vaccination protège contre la maladie, mais pas contre l'infection, qui est dans ce cas le plus souvent asymptomatique.^(7,10)

Le typage moléculaire par PFGE a clairement montré que toutes les personnes de la cellule familiale ont été infectées par la même souche de *B. pertussis*. Une différence importante dans la symptomatologie des cas index et des personnes de l'entourage a cependant été constatée. Les cas index jeunes avaient tous les symptômes typiques de coqueluche tandis que les personnes déjà vaccinées étaient pour la plupart asymptomatiques. Nous pouvons en déduire que la morbidité de la coqueluche n'est pas dépendante d'un type déterminé de PFGE, mais bien de l'état vaccinal (et de l'âge) de la personne.

Les nombreuses personnes de l'entourage, infectées mais asymptomatiques, démontrent que l'infection coquelucheuse asymptomatique existe, ce qui confirme du même coup le rôle important de personnes précédemment vaccinées dans la circulation et la transmission du *B. pertussis*.

La transmission intrafamiliale de *B. pertussis* est importante. Tant des nourrissons de moins de deux mois non vaccinés que des adolescents ou des adultes antérieurement vaccinés peuvent être contaminés. Dans ce cas, la vaccination protège contre la maladie, mais pas contre l'infection.

■ Perspectives

Malgré tous les efforts déjà consentis, ce sont toujours les nourrissons en bas âge non vaccinés qui courent le risque le plus important d'une infection sérieuse et potentiellement mortelle après contamination par *B. pertussis*. La protection de ce groupe d'âge ne pourra sans doute pas être atteinte par la seule vaccination des nourrissons.

Naturellement, une première garantie est d'assurer une vaccination efficace, à commencer dès l'âge de deux mois, en visant une haute couverture vaccinale de la population.

Parallèlement, il faut tenter de prévenir la dissémination secondaire de la coqueluche. Les recommandations actuelles en la matière sont d'instaurer immédiatement une prophylaxie antibiotique auprès du cas index et des personnes de l'entourage familial contaminées. Lorsqu'il n'est pas possible d'identifier rapidement les membres de la famille infectés, il est recommandé de traiter prophylactiquement tous les membres de la famille. La clarithromycine, un macrolide, est le premier choix pour une chimioprophylaxie. Jusqu'à présent, la résistance du *B. pertussis* à cet antibiotique est inexistante.⁽⁴⁾

Cependant, le plus grand défi pour la protection des nourrissons en bas âge non vaccinés consiste en l'élimination du réservoir de *B. pertussis* permettant la circulation et la contamination, au moyen d'une prévention des infections asymptomatiques chez les individus déjà vaccinés. Afin d'atteindre cet objectif, dans plusieurs pays, parmi lesquels la France, le Canada et

l'Allemagne, des doses de rappel sont administrées aux adolescents et aux futurs parents, au moyen d'un vaccin acellulaire.^(3,4) Il n'est cependant pas encore démontré qu'une seule dose de rappel aura un effet suffisant et si des rappels plus tardifs, par exemple tous les 10 ans, ne seront pas nécessaires. Des études supplémentaires sont en cours pour définir la stratégie idéale pour prévenir les réinfections chez les personnes vaccinées.

I. De Schutter¹, A. Malfroot¹,
G. Muyldermans, D. Piérard²

1 Département Pédiatrie (Eenheid Kinderlongziekten, Infectieziekten en Mucoviscidose)

2 Klinische Microbiologie, AZ-VUB Brussel

Pour la pratique, on retiendra :

- La transmission intrafamiliale de *B. pertussis* est importante. Les infections survenant chez des adultes sont le plus souvent asymptomatiques.
- Les nourrissons doivent être vaccinés dès l'âge de deux mois.
- En présence d'un cas de coqueluche, pour éviter une dissémination secondaire, on recommande d'administrer immédiatement une prophylaxie antibiotique (clarithromycine) au cas index et aux personnes de l'entourage familial.

Références :

1. Bass JW, Stephenson SR. The return of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 141-144
2. Brennan M, Strebel P, George H, Yih WK, Tachdjian R, Lett SM, Cassidy P, Sanden G, Wharton M. Evidence for transmission of pertussis in schools, Massachusetts, 1996: Epidemiologic Data Supported by Pulsed-Field Gel Electrophoresis Studies. *J Infect Dis* 2000; 181 : 210-215
3. Edwards KM. Is pertussis a frequent cause of cough in adolescents and adults? Should routine pertussis immunization be recommended? *Clin Infect Dis* 2001; 32 : 1698-99
4. Heininger U. Recent progress in clinical and basic pertussis research. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 203-13
5. Hoebrex N, Muyldermans G, Soetens O, De Schutter I, Malfroot A, Piérard D, Lauwers S. Molecular typing of *Bordetella pertussis* isolated in Belgium from 1987 to 2000, Abstract book 41st Annual Interscience Conference on

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy Chicago 2001: p 279, n° G-1821
6. Hoppe JE. Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 244-7
7. Kerr JR, Matthews RC. *Bordetella pertussis* infection: Pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 77-88
8. Ranganathan S, Tasker R, Booy R, Habibi P, Nadel S, Britto J. Pertussis is increasing in unimmunised infants: is a change in policy needed? *Arch Dis Child* 1999; 80: 297-299
9. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, Amundson G, Baughman A, Wattigney W. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. *J Infect Dis* 2001; 183: 1353-9
10. Srugo I, Benilevi D, Madeb R, Shapiro S, Shohat T, Somekh E, Rimmar Y, Gershstein V, Gershstein R, Marva E, Lahat N. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel *J Emerg Infect Dis* 2000; 6: 526-529
11. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, Garrison KM, Sipe PL, Marchant CD. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000; 182: 1409-16

Allemagne

Politique vaccinale

En Allemagne, les médecins peuvent choisir, pour vacciner leurs patients, parmi tous les vaccins enregistrés et disponibles dans le pays.

Généralement, toutes les vaccinations considérées par la *Ständige Impfkommision* du Robert-Koch-Institut de Berlin (STIKO -un comité national d'experts de la vaccination-) comme d'intérêt général sont également publiquement recommandées par les Autorités de santé publique des 16 Länder allemands.

Les vaccins publiquement recommandés sont payés de leur plein gré par toutes les compagnies d'assurance maladie du pays, avec quelques exceptions locales et temporaires comme le montre l'expérience du passé.

Le STIKO est institué par la loi et, suite à une décision de la plus haute Cour de justice du pays, les recommandations de ce Comité d'experts

sont considérées comme étant «l'état actuel des connaissances» en matière de vaccination.

Conformément au calendrier recommandé par le STIKO, les vaccinations suivantes sont proposées actuellement : pour les enfants, celles contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite (IPV), l'hépatite B (VHB), les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), la rougeole, la rubéole et les oreillons; pour les adultes, des doses de rappel régulières (tous les 10 ans) contre la diphtérie et le tétanos et, à partir de 60 ans, la vaccination contre le pneumocoque et l'influenza (voir calendrier vaccinal). Pour l'immunisation primaire des enfants, les combinaisons basées sur DTPa-Hib sont utilisées depuis 1996 et actuellement les vaccins DTPa-IPV-Hib-VHB sont les leaders du marché.

A quelques exceptions près, les compagnies d'assurance maladie paient ces vaccinations, et comme légalement tous les Allemands sont couverts par l'assurance maladie, les vaccinations recommandées par le STIKO sont gratuites. Les vaccinations qui sont nécessaires pour assurer la sécurité sur les lieux de travail doivent, elles, être prises en charge financièrement par l'employeur.

Des vaccins additionnels sont recommandés et pris en charge par les assurances maladie pour les personnes qui courent, du fait qu'elles sont atteintes d'une affection sous-jacente ou exposées à une possible contamination par certains micro-organismes, un risque accru lié à une maladie infectieuse évitable par une vaccination. Ceci inclut par exemple la vaccination contre la varicelle chez les enfants atteints de certaines immunodéficiences, ou la vaccination contre l'encéphalite à tiques (Frühsommer-meningo-encephalitis; FSME) pour les personnes vivant dans une région endémique. De tels vaccins sont, à l'exception de celui contre la FSME, généralement payés par les assurances maladie.

Récemment, le STIKO a souligné le fait qu'il est de la responsabilité de chaque médecin individuellement d'informer ses patients sur tous les autres vaccins disponibles, mais non publiquement recommandés ou nécessaires pour prévenir un risque particulier lié à une affection sous-jacente. Dans la plupart des cas, l'individu doit supporter le coût de ces vaccins. Aucune vaccination n'est obligatoire.

Les 16 Länder paient des indemnités pour tous les effets secondaires éventuels des vaccinations publiquement recommandées, lorsque l'effet secondaire est plus sévère qu'attendu habituellement. Moins de 4000 cas de ce type ont reçu une indemnisation au cours des 40 dernières années. Suite à l'administration de 30 millions environ de doses vaccinales par an, entre le 1er janvier et le 19 octobre 2001, un total de 236 complications liées aux vaccins a été rapporté, en conformité avec une nouvelle loi, aux institutions de santé publique. Parmi ces cas, un dommage permanent a été observé chez 9 patients, pour lesquels l'ensemble des séquelles n'était certainement pas causé par la vaccination.

La couverture pour l'administration de 3 doses vaccinales basées sur le DTP atteint 85% et est d'environ 70% pour le RRO. Les couvertures vaccinales chez les enfants plus âgés sont basses, de l'ordre de 30% (seconde dose de RRO; VHB chez les adolescents). La couverture vaccinale pour les vaccinations recommandées aux adultes est probablement extrêmement basse (sans doute inférieure à 50%), mais aucun chiffre précis ne peut être avancé. Dans l'est de l'Allemagne, les couvertures vaccinales sont généralement plus élevées; dans les régions où les médecins n'appliquent pas les recommandations du STIKO, il y a des poches d'enfants non vaccinés, avec des épidémies régulières, entre autres de rougeole. Une grande proportion de ces médecins adhèrent aux croyances religieuses et mystiques de Rudolf Steiner

et se donnent le nom «d'anthroposophes».

■ Les succès et les problèmes de la vaccination en Allemagne

La vaccination en Allemagne a rencontré le succès en éliminant virtuellement les cas indigènes de maladies comme la diphtérie, la poliomyélite et les infections invasives à Hib.

Des données issues d'une évaluation récente, représentative de la population, montre cependant que chez les enfants, environ 15% des immunisations de base sont incomplètes et que plus de 50% des doses sont données trop tardivement. La majorité des moins de 50 cas d'infections invasives à Hib qui surviennent encore annuellement en Allemagne, ainsi que tous les décès qui en résultent, touchent des enfants non vaccinés ou incomplètement vaccinés.

Avec un taux de vaccination de 70%, il y a encore de nos jours des épidémies régulières de rougeole dans le pays ; le

nombre de cas de rubéole congénitale n'est simplement pas connu parce que ces cas sont sous-rapportés.

Il est clair que, bien que les moyens financiers pour la vaccination soient disponibles dans le système de soins de santé allemand, des obstacles à l'usage des vaccins nous empêchent d'atteindre un état de santé approprié chez l'enfant, tout comme chez l'adulte d'ailleurs.

■ Raisons de la sous-utilisation des vaccins

L'utilisation insuffisante de la vaccination repose sur de nombreux éléments : un manque d'information des parents; une information inappropriée et fautive donnée par les médias et certains médecins; l'absence de poursuites judiciaires consécutive à un décès ou à des séquelles qui aurait pu être prévenues par une vaccination; un déficit de soutien politique, voire un soutien politique, dans certaines circonstances, à des groupes anti-vaccination, par des Secrétaires d'Etat en charge localement

Allemagne : calendrier de vaccination pour les personnes en bonne santé (sans affection sous-jacente).

En outre, la vaccination contre la varicelle est conseillée aux enfants âgés de 12 – 15 ans qui n'ont pas contracté la varicelle. R = rappel. STIKO 2002.

Vaccin/combinaison d'antigène	Age en mois					Age en années		
	2	3	4	11-14	15-23	5-6	9-7	> 18 ≥ 60
DTPa-IPV-VHB-Hib	1.	2.	3.	4.				
DT/dT						R	R	R
Pa							R	
IPV							R	
VHB							3 doses	
RRO								
Influenza								
Pneumocoque								

de la santé; une rémunération inadéquate de la vaccination; de nombreux déficits structurels qui contrecarrent les vaccinations opportunes; un manque d'impact des médecins de santé publique dans certains des 16 Länder; un manque de motivation des personnes impliquées, entre autres dû au déficit de données sur l'épidémiologie de certaines maladies infectieuses en Allemagne.

La solution à ces problèmes pourrait être la mise en place d'une agence nationale de vaccination, dotée de pouvoirs suffisants pour inciter à effectuer les vaccinations et pour surmonter les déficits structurels. En Allemagne, les meilleurs vaccins existant dans le monde sont disponibles pour tous les enfants et adultes. Des prix, comparativement élevés, sont payés pour ces vaccins. Néanmoins, ces vaccins sont clairement sous-utilisés et des millions d'Euros sont dépensés inutilement chaque année pour des affections qui peuvent être prévenues par une vaccination. La grande majorité des Allemands acceptent les vaccinations comme le moyen le plus efficace de combattre les infections, mais une volonté politique est nécessaire pour organiser le système médical de manière à ce que tous les habitants du pays bénéficient pleinement des vaccinations.

*Prof. Dr. Heinz-J. Schmitt
Zentrum Präventive Pädiatrie
Johannes Gutenberg Universität –
Mainz, Allemagne*

Question/réponse

Peut-on administrer simultanément le vaccin conjugué contre le méningocoque C et les autres vaccins recommandés aux nourrissons ?

Des informations ont été recueillies auprès des trois producteurs de vaccins contre le méningocoque C pour connaître les administrations concomitantes possibles de leurs vaccins avec les autres vaccins actuellement recom-

mandés dans le schéma de base de l'enfant.

Les trois vaccins peuvent être administrés simultanément avec le vaccin rougeole-rubéole-oreillons.

Les données d'une étude concernant l'injection simultanée de ce vaccin avec un vaccin pentavalent contenant le Diphtérie-Tétanos-Coqueluche acellulaire - IPV et Hib sont disponibles uniquement pour le MéningiteC®. Le vaccin pentavalent utilisé dans cette étude est l'Infanrix IPV+Hib de GSK. Concernant le MéningiteC, la firme sera interrogée pour savoir si une modification de l'enregistrement permettant l'injection simultanée avec des vaccins contenant de l'IPV sera demandée.

Pour le vaccin NeisVac-C®, aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'injection simultanée, ni avec des vaccins anti-coquelucheux acellulaires, ni avec des vaccins contenant de l'IPV.

En conclusion, seul le vaccin rougeole-rubéole-oreillons peut être administré simultanément avec les vaccins contre le méningocoque C actuellement distribués dans les deux communautés.

Cette situation a amené le Conseil Supérieur d'Hygiène à modifier le calendrier vaccinal 2002 (voir article page 3 «Calendrier vaccinal 2002-2003») en proposant une vaccination rougeole-rubéole-oreillons et méningocoque C entre 12 et 14 mois et en reculant la vaccination de rappel IPV-DTP-Hib entre 14 à 18 mois. Cette dernière vaccination clôturerait alors la vaccination de base du nourrisson.

LES OBJECTIFS DE VAX INFO

Transmettre aux médecins intéressés des informations concrètes et pratiques en matière de vaccination.

Faire part des réflexions d'experts quant aux perspectives d'avenir d'une politique vaccinale en Belgique et dans le monde.

Tous les articles publiés sont discutés au sein du Groupe de Réflexion Scientifique «Vaccinations», composé d'experts issus de toutes les universités belges et d'organismes ou instances, belges ou luxembourgeois, actifs en matière de vaccination.

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

Le choix rédactionnel et le contenu des articles dépendent exclusivement des auteurs, et n'engagent que ceux-ci.

Secrétariat de rédaction
Dr. Patrick Trefois

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

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 "Vaccinations" y répondra dans un prochain numéro.

Les frais d'impression et de diffusion de Vax Info sont couverts grâce au mécénat de GlaxoSmithKline.

L'inversion de ces deux dernières vaccinations permet à la fois une protection plus précoce contre le méningocoque C sans toutefois augmenter le nombre total de séances de vaccination.

Dr. Béatrice Swennen

Sabin Prize of Vaccine Research For Belgium & Luxemburg

Ce prix bisannuel de 10.000 € est destiné à récompenser une publication originale sur les vaccins ou la vaccination contre les maladies infectieuses chez l'homme.

La clôture des inscriptions est fixée au 15 janvier 2003. Le travail doit être envoyé au jury en français, néerlandais ou anglais, en 5 copies, à l'adresse suivante : GlaxoSmithKline, Hugues Bogaerts, rue de l'Institut 89 à 1330 Rixensart. Plus de détails, ainsi que le Règlement du Prix, peuvent être obtenus à la même adresse; (tel 02 / 656.83.20).