



Grippe H1N1

Stratégie vaccinale

Le Commissariat Interministériel Influenza devrait communiquer prochainement les recommandations en matière de vaccination contre la grippe pandémique H1N1.

La nouvelle souche de grippe humaine H1N1 apparue en avril 2009 dévoile progressivement ses caractéristiques. Cependant, de nombreuses inconnues subsistent, notamment quant au profil futur de l'épidémie dans les pays européens. On prévoit que le taux d'attaque de cette souche pandémique sera plus élevé que celui des souches saisonnières, en raison du niveau très bas d'immunité préexistante au sein de la population. Parmi celle-ci, les personnes âgées semblent bénéficier d'un certain degré de protection. En effet, les personnes nées avant 1957 ont pour la plupart déjà rencontré soit le virus H1N1 de la grippe espagnole, soit plus vraisemblablement un de ces variants qui ont circulé jusqu'à cette époque.

On ne peut prédire actuellement le nombre de personnes qui seront infectées par le virus H1N1. Le taux d'attaque lors de pandémies antérieures atteignait 20-35%. Il était particulièrement élevé dans les communautés fermées et dans l'entourage familial d'un cas index. Sur base des données actuelles, des experts estiment que la proportion de la population qui pourrait être absente de son lieu de travail, au pic de l'épidémie, atteindrait 10%.

■ Définir une stratégie de vaccination

L'administration d'un vaccin issu d'une souche spécifique de la grippe

Sommaire

- Grippe H1N1 p. 1 - 2 ►
- Recherche p. 3 ►
- Grossesse p. 3 - 5 ►
- Malaria p. 5 - 7 ►
- Questions/réponses p. 7 - 8 ►

- Stratégie vaccinale
- Prix Sabin
- Vacciner la femme enceinte ?
- Un vaccin en vue ?
- Protection après vaccination contre l'hépatite B

pandémique apparaît comme une voie de protection efficace de certains groupes de population. Cependant, au moment de rédiger cet article, on ne dispose encore que de peu d'éléments quant au profil d'efficacité et de sécurité des vaccins en cours de mise au point. Les premiers vaccins pandémiques devraient être mis sur le marché dans les prochaines semaines ; leur production s'échelonne sur de nombreux mois.

Une stratégie de vaccination est indispensable afin d'utiliser au mieux les vaccins qui seront progressivement disponibles. Les objectifs à rencontrer sont d'offrir une protection aux personnes les plus vulnérables vis-à-vis de la grippe pandémique, de ralentir la diffusion de l'épidémie au sein de la population et de contribuer à maintenir les activités essentielles de la vie sociale.

Les professionnels de la santé devront être vaccinés, à la fois pour protéger les patients dont ils s'occupent (particulièrement les plus vulnérables comme les patients immunodéprimés et les bébés de moins de 6 mois) que pour les protéger eux-mêmes. Ceci apparaît essentiel pour éviter l'absentéisme dans le cadre d'une épidémie qui induira une surcharge importante des services de soins. Ainsi, le *Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation (SAGE)* de l'OMS a émis le 24 juillet 2009, pour tous les pays, la recommandation de vacciner leurs travailleurs de la santé comme première priorité, afin de préserver les infrastructures de soins (voir encadré 1).

L'actuelle grippe pandémique diffère des gripes saisonnières (et probablement des précédentes gripes pandémiques). Les **groupes à risque de complications** sont donc différents. L'*ECDC (European Center for Disease Control and Prevention)* propose les groupes à risque suivants (août 2009) :

- personnes **de moins** de 65 ans atteintes d'une maladie chronique
- jeunes enfants (en particulier ceux âgés de moins de 2 ans)
- femmes enceintes.

Encadré 1 : priorités OMS – SAGE

1. Travailleurs de la santé
2. Femmes enceintes (diminution de la morbidité et de la mortalité)
3. Individus âgés de plus de 6 mois atteints par une ou plusieurs affections chroniques (diminution de la morbidité et de la mortalité)
4. Jeunes adultes en bonne santé (> 15 ans et < 49 ans) (diminution de la morbidité et de la mortalité)
5. Enfants en bonne santé (diminution de la transmission, mais l'efficacité potentielle de cette mesure reste incertaine)
6. Adultes en bonne santé âgés de plus de 49 ans et de moins de 65 ans (diminution de la morbidité et de la mortalité)
7. Adultes en bonne santé âgés de plus de 65 ans (diminution de la morbidité et de la mortalité).

Bureau de dépôt
Bruxelles X
1/2217

BELGIE - BELGIQUE
PB - PP
1/2217

On le constate, les personnes âgées de 65 ans et plus ne sont pas citées, car à moindre risque d'être infectées ; cependant, l'ECDC signale qu'il y a quelques indications que lorsqu'elles sont infectées, elles aient une maladie plus sévère que les personnes plus jeunes.

Aux États-Unis, le CDC et l'ACIP (*Advisory Committee on Immunisation Practice*) ont émis en juillet 2009 des recommandations de groupes cibles pour la vaccination contre la grippe H1N1; l'ACIP considère les groupes suivants comme prioritaires **lorsque les premiers vaccins seront disponibles** :

- les femmes enceintes
- les personnes vivant ou s'occupant d'enfants de moins de 6 mois
- le personnel de la santé et des services d'urgence en contact direct avec des patients
- les enfants âgés de 6 mois à 4 ans
- les enfants âgés de 5 à 18 ans atteints de maladies chroniques.

Ultérieurement, outre la protection des personnes les plus vulnérables et dans l'objectif de ralentir l'épidémie -si le nombre de doses sur le marché est suffisant-, un groupe cible de la vaccination pourrait être les enfants, vu le taux d'attaque particulièrement élevé dans ce groupe d'âge (écoles) et leur rôle de diffuseur du virus.

Au moment de rédiger cet article, les groupes cibles de la vaccination en Belgique n'étaient pas encore déterminés. Le Commissariat Interministériel Influenza communiquera prochainement les recommandations choisies dans le contexte particulier de notre pays, et en fonction notamment de la disponibilité des vaccins. Le stock de vaccins sera géré par les autorités, selon des modalités encore à préciser. Les candidats vaccins contre le H1N1 sont actuellement testés dans plusieurs institutions scientifiques. Pour gagner du temps, les Commissions d'éthique ont augmenté la fréquence de leurs réunions ; le recrutement de volontaires prend quelques jours plutôt que quelques semaines. Cependant, la procédure suivie est identique à celle des essais d'autres candidats vaccins. Ceci

signifie concrètement que nous pouvons attendre les résultats sur la sécurité et l'immunogénicité des différents candidats vaccins pour la fin du mois d'octobre 2009. Dans le cas d'un accroissement de gravité de la grippe liée au H1N1, un plan B existe : ce plan d'urgence autorise l'enregistrement de vaccins H1N1 sur base de données de qualité issues des études en laboratoire, sans attendre la fin des essais habituels des vaccins. Il est très peu probable qu'un tel plan B soit activé, mais il est raisonnable qu'il soit prévu. Rappelons que l'actualité de la grippe pandémique dans notre pays peut être suivie sur le site www.influenza.be.

Référence :

Interim guidance: Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic - ECDC août 2009.
<http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>

Bon pour la pratique

Maintenir la vaccination des groupes à risque contre la grippe saisonnière.

La saison de grippe 2008-2009 verra la coexistence des virus de la grippe saisonnière et du virus pandémique. Ainsi, en Australie, le système de surveillance de l'influenza a montré durant la présente saison grippale en hémisphère sud, la présence des virus saisonniers en début de période d'observation, puis progressivement un glissement vers une prépondérance de cas liés au virus H1N1 pandémique. Le vaccin contre la grippe saisonnière n'offre aucune protection contre la grippe pandémique, et l'inverse sera vrai. Ce sont deux raisons pour lesquelles il est essentiel de vacciner, comme chaque année, les personnes appartenant aux groupes à risque. Pour la grippe saisonnière, ceux-ci sont définis par le **Conseil Supérieur de la Santé** comme suit :

- Groupe 1: les personnes à risque de complications à savoir:
 - toute personne au-delà de 65 ans
 - les personnes institutionnalisées
 - tout patient à partir de l'âge de 6 mois présentant une affection chronique sous-jacente, même stabilisée, d'origi-

ne pulmonaire, cardiaque, hépatique, rénale, métabolique ou des troubles immunitaires (naturels ou induits)

- les enfants de 6 mois à 18 ans sous thérapie à l'aspirine au long cours.

- Groupe 2: le personnel du secteur de la santé en contact direct avec les personnes du groupe 1.

- Groupe 3: les femmes enceintes qui seront au deuxième ou troisième trimestre de grossesse au moment de la vaccination.

- Groupe 4: les personnes de 50 à 64 ans, même si elles ne sont pas identifiées comme à risque car il y a une chance sur trois qu'elles présentent au moins un facteur de complications: tout particulièrement les fumeurs, les buveurs excessifs et les personnes obèses.

Pour rappel, le vaccin fait l'objet d'un remboursement par l'INAMI s'il est prescrit dans l'une des situations suivantes :

- a) pour des bénéficiaires âgés de 50 ans ou plus ;
- b) pour les bénéficiaires qui sont atteints d'une des maladies chroniques suivantes : affections cardiaques, pulmonaires, rénales, diabète, hémoglobinopathie ou souffrant d'immuno-dépression;
- c) pour les éleveurs professionnels de volailles et/ou de porcs ainsi que pour les membres de leur famille vivant sous le même toit et pour les personnes qui, du fait de leur profession, sont en contact journalier avec de la volaille ou des porcs vivants ;
- d) pour les bénéficiaires appartenant au personnel soignant en contact direct avec les personnes à risque accru de complications ;
- e) pour les bénéficiaires enceintes après le 1er trimestre de grossesse ;
- f) pour des bénéficiaires institutionnalisés ;
- g) pour les bénéficiaires de 6 mois à 18 ans sous thérapie à l'acide acétylsalicylique.

Le remboursement peut être accordé pour autant que le médecin traitant appose sur la prescription la mention « régime du tiers payant applicable ».

Recherche

Prix Sabin

Le 6ème prix Sabin 2008-2009 pour la recherche en vaccinologie pour la Belgique et le Grand Duché de Luxembourg a été remis à Bruxelles, le 10 juin 2009, durant le congrès annuel de l'ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases).

Le prix a été attribué à Mirjam Kool et Bart Lambrecht du *Laboratory of immunoregulation and Mucosal Immunology, UGent*, pour l'étude « *Alum Adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells* ».

L'hydroxyde d'aluminium est l'adjuvant le plus utilisé dans les vaccins humains. Ainsi, 80% des vaccins administrés sur la planète à des humains contiennent cet adjuvant. Un adjuvant est une substance qui renforce la réponse immunitaire et qui est souvent ajoutée pour éveiller une réaction de défense contre des protéines. Depuis 1926, il est établi que l'aluminium favorise grandement l'efficacité des vaccins. L'aluminium induit une bonne immunité humorale, mais a peu ou pas d'effets sur l'immunité cellulaire. L'aluminium induit aussi une réponse Th2 forte. Mais le processus précis mis en jeu n'était jusqu'à présent pas connu. Classiquement, on admettait que l'adjuvant stimulait la réponse immunitaire par un effet de dépôt (délivrance retardée) au site d'injection et/ou via la stimulation des macrophages et des lymphocytes. L'adjuvant provoque en effet une réaction inflammatoire au point d'injection, ce qui peut aussi expliquer certaines réactions locales.

La présomption existait que les sels d'aluminium activaient les cellules dendritiques de l'organisme. Ces dernières sont des éclaireurs du système immunitaire, jouant un type d'adjuvant naturel. Dans des études antérieures, les sels d'aluminium semblaient ne pas

avoir d'effets sur les cellules dendritiques. L'étude lauréate de l'Université de Gand a démontré que cet effet existait bel et bien, mais via un processus intermédiaire, soit que les cristaux d'aluminium NALP3 stimulent des cellules inflammatoires, soit qu'indirectement ils libèrent dans les muscles de l'acide urique (surtout bien connu pour son rôle dans l'apparition d'accès de goutte). Cet acide urique est reconnu par les cellules dendritiques qui en conséquence activent le système immunitaire. Dans cette étude, la production d'acide urique a été neutralisée au lieu d'injection, avec pour conséquence que l'adjuvant n'a eu aucun effet local. En outre, les cristaux d'acide urique semblaient avoir un effet de potentialisation de l'aluminium via des cellules inflammatoires. Cette découverte ouvre des perspectives intéressantes pour une amélioration future des vaccins. Des stimulants NALP3 pourraient en effet, en combinaison avec l'aluminium, être utilisés comme adjuvants.

pourraient être atteintes. En outre, on sait que la fièvre pendant la grossesse n'est pas anodine ; elle peut provoquer aussi bien des contractions que des malformations congénitales et la mort fœtale. La femme enceinte présente des modifications de son système immunitaire qui peuvent influencer l'efficacité et l'efficacités des vaccins. Enfin, il faut penser aux additifs présents dans les vaccins, qui peuvent également avoir des répercussions chez la femme enceinte et le fœtus.

En l'absence de données sur les vaccins combinés, on doit donc se baser uniquement sur les effets constatés pour chaque vaccin séparément. Finalement, on n'a jamais démontré pour aucun vaccin qu'il puisse être toxique ou tératogène pour le fœtus. En théorie, on conseille si possible d'éviter les vaccins vivants atténués pendant la grossesse, mais l'administration d'un tel vaccin ne peut jamais être une indication d'interruption de grossesse. Il est recommandé de déclarer un tel cas.

Grippe

La grippe s'accompagne d'un risque accru de fausses couches, de prématurité et d'enfants morts nés ; des rapports établissent le lien entre cette infection lors du premier trimestre de grossesse et le spina bifida, le bec de lièvre et les malformations des membres.

La femme enceinte qui contracte la grippe pendant des années pandémiques court un risque plus élevé de morbidité sévère et de mortalité. On doit traiter toute femme enceinte qui développe de la fièvre avec un antipyrétique, par exemple le paracétamol (4 grammes par jour, éventuellement jusqu'à 6 grammes).

Sur base des données disponibles, le vaccin contre la grippe est considéré comme sûr lors de la grossesse, même au premier trimestre. Une étude récente publiée dans le *New England Journal of Medicine* a montré que le vaccin contre la grippe est efficace chez les mères enceintes et leur progéniture et que les enfants de ces mères développent significativement moins de maladies respiratoires et connaissent moins de périodes de fièvre avec des signes sérologiques d'influenza durant les premières 24 semaines de

Grossesse

Vacciner la femme enceinte ?

Il est toujours préférable d'administrer les vaccinations utiles avant une grossesse.

Mais, parfois, une vaccination s'avère indiquée chez une femme enceinte, ou est administrée accidentellement. Cet article aborde les vaccinations les plus fréquentes rencontrées pendant une grossesse.

Vacciner pendant la grossesse éveille la crainte du développement de malformations chez le bébé. Cette tératogenèse peut être structurelle et causer des malformations visibles de certains organes, mais on doit également penser à la tératogenèse fonctionnelle où certaines fonctions du cerveau ou d'autres organes

vie. Selon l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS), en Belgique, chaque femme enceinte qui est au deuxième ou troisième trimestre de grossesse durant la saison d'octobre à mars doit être vaccinée. Les femmes à haut risque, par exemple une femme enceinte avec des problèmes pulmonaires, doivent toujours être vaccinées, quelque soit le stade de la grossesse (donc aussi au cours du premier trimestre). Le vaccin est remboursé pour les femmes enceintes. Il semble que les travailleurs de santé ne connaissent pas suffisamment cette recommandation.

Tétanos

Le vaccin contre le tétanos est actuellement administré combiné au vaccin contre la diphtérie. Ce vaccin combiné doit être administré aux femmes enceintes qui ne sont pas protégées adéquatement contre le tétanos. Il n'y a aucun effet tératogène connu lié au vaccin combiné antitétanique et antidiphtérique administré durant la grossesse.

Coqueluche

Le vaccin contre la coqueluche semble n'avoir aucun effet sur la mère et l'enfant à naître et la vaccination maternelle offre la possibilité de protéger l'enfant de la naissance jusqu'à l'installation de l'immunité suite à sa propre vaccination. En Belgique, le CSS a émis une recommandation de vaccination dite familiale ou « cocoon », qui vise à protéger les nourrissons en immunisant les futurs et jeunes parents et leurs contacts familiaux proches, ainsi que le personnel soignant en pédiatrie et milieu d'accueil de la petite enfance. Cette vaccination doit de préférence être pratiquée avant la conception, mais peut aussi être faite pendant la grossesse. La femme enceinte peut recevoir un rappel de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, en respectant un intervalle de minimum 2 ans après le dernier vaccin bivalent contre le tétanos et la diphtérie.

Poliomyélite

La poliomyélite contractée pendant la grossesse est un risque connu pour le fœtus.

Pour le vaccin inactivé Salk (IPV), aucun problème n'a jamais été rapporté, ni chez la mère ni chez le bébé.

La vaccination est indiquée pour une femme enceinte n'ayant reçu aucun rappel à l'âge adulte (après une vaccination complète pendant l'enfance), qui court un risque de contamination en raison d'un voyage par exemple.

Hépatite A

L'hépatite A elle-même n'a pas d'effet indésirable sur le fœtus. On conseille l'administration du vaccin inactivé aux patientes qui se trouvent en zones ou situations à risques (épidémies notamment), pour leur protection.

Hépatite B

Selon des données non publiées des *Centers for Disease Control*, il apparaît que le vaccin recombinant contre l'hépatite B n'occasionne aucun risque spécifique chez la femme enceinte et l'enfant à naître.

Les femmes enceintes appartenant à un groupe à risque accru de contamination doivent être vaccinées.

Fièvre jaune

On n'a pas décrit d'association de complications chez la mère et l'enfant à naître et l'administration pendant la grossesse du vaccin vivant atténué contre la fièvre jaune.

En cas de déplacement à l'étranger, un Centre de vaccination agréé peut délivrer une attestation spéciale d'exemption. Le vaccin contre la fièvre jaune est donné à une femme enceinte, à partir du 6^{ème} mois de grossesse, lorsqu'il est vraiment nécessaire (par exemple lors d'une épidémie de fièvre jaune).

Streptocoques du groupe B

Une infection néonatale avec des streptocoques du groupe B s'accompagne d'une morbidité sévère et de mortalité. On développe actuellement un vaccin dirigé contre les polysaccharides du streptocoque du groupe B, destiné à la vaccination spécifique de la femme enceinte. Les données disponibles sont encore parcellaires.

Certains vaccins n'ont pas d'indication pendant la grossesse, ou sont même théoriquement contre-indiqués.

Rubéole

Le syndrome de rubéole congénitale est bien connu ; il survient principalement lorsque la femme est infectée, une semaine avant à 4 semaines après la conception. Il survient très rarement une réinfection maternelle chez des femmes vaccinées ou chez des femmes avec une immunité acquise naturelle. Lors d'une telle réinfection, le risque d'infection congénitale et de malformation du bébé semble extrêmement bas, mais on ne dispose pas de chiffres précis. Il n'y a encore jamais eu de syndrome de rubéole congénitale qui ait été décrit suite à l'administration d'un vaccin antirubéoleux durant la grossesse, et ceci chez plus de 2.000 femmes. Lors d'une infection avérée, par contre, une malformation survient dans environ 20% des cas. Ceci veut dire qu'une vaccination accidentelle pendant la grossesse n'est pas une indication d'interruption de celle-ci, et la même attitude est valable lorsque la grossesse débute dans le mois suivant la vaccination (contrairement à ce que mentionne la notice).

Rougeole

Une rougeole contractée pendant la grossesse occasionne une mortalité maternelle significative, un taux accru de fausses couches, de morts nés et de prématurés et une variété de malformations congénitales. On conseille d'éviter une grossesse dans le mois suivant une vaccination, mais il n'y a jamais eu de malformations congénitales rapportées après administration d'un vaccin antirougeoleux pendant la grossesse.

Oreillons

Faire les oreillons pendant la grossesse accroît le risque de fausses couches. L'administration du vaccin vivant atténué contre les oreillons n'a pas été mise en relation avec des malformations congénitales. Par précaution, on conseille classiquement d'éviter la grossesse dans le mois suivant une vaccination.

Varicelle

Le syndrome de varicelle congénitale survient chez 2% des femmes qui sont infectées dans les 20 premières semaines de la grossesse et va de pair avec une microcéphalie, une atrophie du cortex cérébral et une cataracte. Plus tard dans la grossesse, et principalement lorsque l'enfant est né peu avant ou après l'éruption des vésicules varicelleuses chez la mère, il risque une varicelle néonatale sérieuse avec pneumonie, encéphalite, etc, responsables d'un taux de décès néonatal élevé. La femme enceinte qui fait une varicelle court elle-même un risque accru de maladie grave et de décès par pneumonie varicelleuse.

Parmi les 1.045 femmes enceintes qui ont reçu le vaccin durant la grossesse ou dans les 3 mois la précédant, on n'a décrit aucun syndrome de varicelle congénitale et aucune augmentation de malformations congénitales. On conseille classiquement d'éviter une grossesse durant le mois suivant la vaccination (contrairement à ce que mentionne la notice).

HPV

La vaccination contre le papillomavirus humain est récente. Les études sur animaux n'ont montré aucun effet tératogène. Lors des essais cliniques avec le vaccin contre l'HPV, des femmes ont reçu fortuitement le vaccin pendant une grossesse: 1.115 femmes ont reçu le vaccin et 1.151 femmes appartenaient au groupe placebo; on n'a pas constaté de différences de taux de malformations entre les 2 groupes. Le fait d'administrer le vaccin 30 jours avant ou après le début de la grossesse n'avait pas non plus d'importance. On conseillait de ne pas prendre de mesures au cas où un vaccin contre l'HPV était donné accidentellement pendant une grossesse, mais bien de repousser la dernière 3^{ème} dose du vaccin après la grossesse en raison de la moindre réponse immunitaire chez la femme enceinte. En raison de la disponibilité récente du vaccin, il est raisonnable de déclarer systématiquement chaque cas.

*Yves Jacquemyn, chef
du Service de gynécologie,
Universitair Ziekenhuis Antwerpen*

Références :

- Briggs, Freeman, Yaffe, *Drugs en pregnancy and lactation*, 8th edition, Lippincott Williams and Williams, ISBN 978-0-7817-7876-3 <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm>
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE et al, Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants, *New England Journal of Medicine*, 2008; 359:1555-1564

Une bibliographie plus détaillée peut être obtenue auprès de l'auteur.

Malaria

Un vaccin en vue ?

La malaria est responsable annuellement de près de 1,2 million de décès dans le monde. Une majorité (environ 80%) de ces décès surviennent chez des enfants âgés de moins de 5 ans, et ceci principalement en Afrique. Ces chiffres soulignent l'enjeu constitué par la mise au point d'un vaccin permettant de protéger au moins partiellement contre cette parasitose.

La phase 3 de l'étude clinique du candidat vaccin contre la malaria RTS,S/AS a débuté en Afrique subsaharienne en mai 2009. Cette étape critique est le point d'orgue de plus de 20 années d'efforts de recherche et développement par GSK et ses partenaires et collaborateurs. Le vaccin a été développé pour l'immunisation de routine des nourrissons et des enfants vivant dans des régions où la malaria est endémique, dans le cadre du Programme élargi de vaccination des enfants (PEV) de l'OMS.

■ Les premières étapes

Suite à la démonstration, en conditions de laboratoire, de l'efficacité du RTS,S/AS chez des volontaires adultes

indemnes de malaria, une évaluation sur le terrain a été menée, au cours d'une étude de phase 1 chez des hommes adultes en Gambie (1). Dans cette étude, la sécurité et l'immunogénicité du candidat vaccin contre la malaria RTS,S/AS ont été évaluées avec succès (2). En conséquence, un essai de phase 2b a été initié chez des hommes gambiens d'âge adulte, afin d'établir l'efficacité du candidat vaccin dans des conditions naturelles sur le terrain (3). Le vaccin RTS,S/AS02 a été administré aux mois 0, 1, 5 ; il prévenait 34% (IC 95% : 8, 53 ; p=0,014) des infections sur une période de 15 semaines de suivi. Une dose de rappel à 19 mois, administrée durant la saison suivante de transmission, conférait une protection de 47% (IC 95% : 4, 71 ; p=0,037) sur une période de suivi de 9 semaines. En outre, l'efficacité du RTS,S/AS02 n'apparaissait pas spécifique à une souche (4). La sécurité à long terme et la persistance des anticorps anti-CS et anti-HBs (NDLR : le candidat vaccin comporte l'antigène HBs du vaccin contre l'hépatite B) du candidat vaccin RTS,S/AS02 a été documentée sur une période de cinq années de suivi (5).

Le développement pédiatrique du vaccin RTS,S/AS02 a alors été initié en 2001 dans le cadre d'un partenariat privé – public entre *GSK Biologicals* et le *Path Malaria Vaccine Initiative* (MVI). En février 2009, les données des essais cliniques ont été collectées suite à l'administration de plus de 8.000 doses du vaccin RTS,S contre la malaria, à au moins 3.000 enfants et nourrissons âgés de 6 semaines à 11 ans. Le candidat vaccin RTS,S/AS02 a montré qu'il était très immunogénique tant pour les anticorps anti-CS que anti-HBs et qu'il avait un bon profil de sécurité chez les enfants entre 1 et 11 ans en Gambie et au Mozambique (6, 7, 8).

La validation du concept pour la population pédiatrique a été obtenue dans une grande étude contrôlée en double aveugle enrôlant plus de 2.000 enfants âgés de 1 à 4 ans au Mozambique. Cette étude a été menée entre 2003 et 2007. Suivant la vaccination administrée selon

un schéma 0, 1 et 2 mois, l'efficacité contre les premiers épisodes cliniques était de 29% (IC 95% : 11, 45 ; $p=0,004$) et contre la malaria sévère de 58% (IC 95% : 16, 81 ; $p=0,019$) sur une période de 6 mois de surveillance. Ces chiffres étaient respectivement de 35% (IC 95% : 22, 47 ; $p<0,001$) et de 49% (IC 95% : 12, 71 ; $p=0,02$) sur une période de 18 mois de surveillance (9, 10). Point décisif, une protection soutenue contre la malaria (31% [IC 95 % : 19, 40] ; $p\geq 0,001$) et une prévention significative des malarias sévères (38% [IC 95% : 3, 61] ; $p=0,045$) était démontrée après 45 mois de surveillance (11). Comme lors de l'essai chez les adultes mené en Gambie, la protection induite par le vaccin n'était pas spécifique à une souche (12). Il est important de souligner que durant la période de 45 mois, le RTS,S/AS02 avait un profil de sécurité acceptable, avec significativement moins d'effets indésirables sérieux et une tendance à réduire la mortalité en comparaison avec les personnes du groupe contrôle.

Ces résultats prometteurs ont conduit à l'évaluation du candidat vaccin RTS,S/AS02 dans le schéma de vaccination du Programme élargi de vaccination des enfants (PEV) recommandé par l'OMS. Suite à l'administration du RTS,S/AS02, décalé de 2 semaines par rapport à l'administration des vaccins PEV (diphtérie, tétanos, coqueluche, Haemophilus influenzae de type b) à 8, 12 et 16 semaines aux enfants du Mozambique, le profil de sécurité du RTS,S/AS02 en terme d'effets indésirables sérieux était superposable à celui du groupe contrôle recevant le vaccin contre l'hépatite B (13). Dans cette étude, l'efficacité vaccinale contre l'infection était évaluée à 66% (IC 95% : 43, 80 ; $p<0,001$) au cours d'un suivi de 3 mois. Ces résultats ont été confirmés lors d'une étude en Tanzanie, au cours de laquelle RTS,S/AS02 a été co-administré avec les vaccins PEV (14).

Dans toutes les études menées chez des enfants de pays où la malaria est endémique, le RTS,S/AS02 était

hautement immunogénique (anticorps anti-CS et anti-HBs), quelque soit l'âge ou la région.

■ Choix du système adjuvant

En parallèle au développement du vaccin RTS,S/AS02, le système adjuvant AS01 a été comparé au AS02 et s'est révélé plus performant. Dans des essais cliniques auprès d'adultes au Kenya, le RTS,S/AS01 produisait, comparé au RTS,S/AS02 une réponse humorale en anticorps anti-CS plus importante et une efficacité équivalente (15, 16, 17, 18, 19). Chez des enfants âgés de 18 mois à 4 ans au Gabon, une tendance à une meilleure réponse en anticorps anti-CS et anti-HBs était constatée (20). Les deux vaccins présentaient un bon profil de tolérance et de sécurité. Les réponses immunitaires en fonction de différents schémas ont été étudiées chez des enfants âgés de 5 à 17 mois au Ghana, confirmant la supériorité du vaccin RTS,S/AS01 et privilégiant un schéma à 3 doses plutôt que 2 (21).

Sur base de ces évaluations, le candidat vaccin RTS,S/AS01 a finalement été retenu pour la vaccination selon un schéma à 3 doses, administrées à 1 mois d'intervalle. La preuve de son efficacité a été confirmée chez des enfants de 5 à 17 mois en Tanzanie et au Kenya. L'efficacité contre la malaria diagnostiquée par une recherche active de cas y était de 53% (IC 95% : 28, 69 ; $p=<0,001$) après 8 mois de suivi (22).

Ces données encourageantes issues d'études de phase 2 en population pédiatrique ont amené au développement du candidat vaccin RTS,S/AS01 en phase 3. Un essai enrôlant 16.000 nourrissons et enfants de plusieurs pays sub-sahariens où la malaria est endémique évaluera la sécurité, l'efficacité et l'immunogénicité suite à la vaccination avec le RTS,S/AS01 en co-administration avec les vaccins DTPw, Hep B et Hib du programme PEV.

Joe Cohen
GSK Biologicals

Références :

- 1) Stoute at al, NEJM 1997. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against plasmodium falciparum malaria. NEJM 1997, 336 (2): 86-91.
- 2) Doherty JF, Pinder M, Tornieporth N, Carton C, Vigneron L, Milligan P et al. A Phase I safety and immunogenicity trial with the candidate malaria vaccine, RTS,S/SABAS2, in semi-immune adults in The Gambia. Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 865-868.
- 3) Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, Vigneron L, Allouche A, Kester KE et al. Efficacy of RTS,S/AS02 malaria vaccine against Plasmodium falciparum infection in semi-immune adult men in The Gambia a randomized trial. Lancet 2001;358:1927-1934.
- 4) Allouche A, Milligan P, Conway DJ. Protective efficacy of the RTS,S/AS02A Plasmodium falciparum malaria vaccine is not strain specific. Am J Trop Med Hyg 2003; 68:97-101.
- 5) Bojang K, Milligan P, Pinder M, Doherty T, Leach A, Ofor-Anyinam O et al. Five year safety and immunogenicity of GlaxoSmithKline's candidate malaria vaccine RTS,S/AS02 following administration to semi-immune adult men living in a malaria-endemic region of The Gambia. Hum Vaccin 2009; 5(4): Epub ahead of print.
- 6) Bojang K, Olodude F, Pinder M, Ofori-Anyinam O, Vigneron L, Fitzpatrick S et al. Phase I safety and immunogenicity of RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in Gambian children. Vaccine 2005; 23:4148-57.
- 7) Macete E, Aponte JJ, Guinovart C, Sacarlal J, Ofori-Anyinam O, Mandomando I et al. Safety and immunogenicity of the RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in children aged 1-4 in Mozambique. Trop Med Int Health 2007a; 12:37-46.
- 8) Macete EV, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Navia MM, Milman J et al. Evaluation of two formulations of adjuvanted RTS,S malaria vaccine in children aged 3 to 5 years living in a malaria-endemic region of Mozambique: a Phase I/IIb randomized double-blind bridging trial. Trials 2007b; 8:11.
- 9) Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Milman J et al. Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against Plasmodium falciparum infection and disease in young African children: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1411-1420.
- 10) Alonso PL, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Macete E, Aide P et al. Duration of protection with RTS,S/AS02A malaria vaccine in prevention of Plasmodium falciparum disease in Mozambican children: single-blind extended follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 2012-18.
- 11) Sacarlal J, Aide P, Aponte JJ, Renom M, et al. Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children. JID In press.

- 12) Enosse S, Dobaño C, Quelhas D, Aponte JJ, Lievens M, Leach A et al. RTS,S/AS02A malaria vaccine reduces the genotypic multiplicity of *P. falciparum* infections without inducing selection on polymorphic CSP T-cell epitopes. *PLoS Clinical Trials* 2006; 1: e5 DOI: 10.1371/journal.pctr.0010005.
- 13) Aponte JJ, Aide P, Renom M, Mandomando I, Bassat Q, Sacarlal J et al. Safety of the RTS,S/AS02D vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in infants. A phase I/IIb trial in a highly endemic area in Mozambique. *Lancet* 2007; 370:1543-51.
- 14) Abdulla S, Oberholzer R, Juma O, Kubhoja S, Machera F, Membi C et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *NEJM* 2008;359:2599-601.
- 15) Stewart VA, McGrath SM, Walsh DS, Davis S, Hess AS, Ware LA et al. Pre-clinical evaluation of new adjuvant formulations to improve the immunogenicity of the malaria vaccine RTS,S/AS02A. *Vaccine* 2006a;24:6483-6492.
- 16) Stewart VA, Walsh DS, McGrath SM, Kester KE, Cummings JF, Voss G et al. Cutaneous delayed-type hypersensitivity (DTH) in a multi-formulation comparator. *Vaccine* 2006b;24:6493-502.
- 17) Mettens P, Dubois P, Demoitié M-A, Bayat B, Donner M-N, Bourguignon P. et al. Improve T cell responses to *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protei in mice and monkeys induced by a novel formulation of RTS,S vaccine Antigen. *Vaccine* 2008;26:1072-1082.
- 18) Kester KK, Cummings JF, Ofori-Anyinam O, Ockenhouse CF, Krzych U, Moris P et al. Randomized, double-blind, phase 2a trial of *Falciparum* malaria vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults; safety, efficacy, and immunologic associates of protection. *JID* in press.
- 19) Polhemus M. MAL 044 Phase IIb clinical trial comparing two GSK adjuvant formulations AS01B and AS02A at the Walter Reed Project, Kisumu, Kenya. Presented at ASTMH Atlanta USA November 13-16th 2006.
- 20) Lell B. A randomized, observer-blind trial to compare safety and immunogenicity of two adjuvanted RTS,S anti-malaria vaccine candidates in Gabonese children. Presented at ASTMH Philadelphia USA November 5-7th 2007.
- 21) Owusu-Agyei S. Phase II, Randomized Trial To Assess The Safety and Immunogenicity of The Candidate Malaria Vaccines RTS,S/AS02 and RTS,S/AS01 When Given According To Different Vaccination Schedules in Children in Ghana. Presented at ASTMH New Orleans USA December 7-11th 2008.
- 22) Bejon P, Lusingu J, Olotu A, Leach A, Lievens M, Vekemans J et al. Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *NEJM* 2008;359:2521-32.

Questions/réponses

Une personne vaccinée il y a 9 ans contre l'hépatite B me demande si elle est encore protégée contre l'infection. Le patient n'a pas souvenir d'avoir eu un contrôle sérologique après vaccination.

Quelle est l'attitude à adopter ?

Rappelons qu'un contrôle sérologique des anticorps induit par la vaccination n'est pas conseillé chez le nourrisson ou l'adolescent, puisque 97 à 99% de ceux-ci développent une immunité adéquate (anti-HBs \geq 10UI/L) après vaccination.

Chez un adulte, il est indiqué de réaliser un dosage d'anticorps anti-HBs 1 à 3 mois après administration de la dernière dose du schéma de vaccination. En effet, lorsqu'un adulte présente un risque accru d'exposition au virus de l'hépatite B (VHB), en raison de sa profession ou de son mode de vie, il est essentiel de l'informer aussi correctement que possible sur l'existence ou l'absence d'une protection. La vaccination complète comporte trois doses qui idéalement sont données selon le schéma 0, 1 et 6 mois. En aucun cas, l'intervalle entre la première et la deuxième dose ne doit être inférieur à 1 mois, celui entre la deuxième et la troisième à 2 mois et celui entre la première et la troisième à 4 mois. Si le titre d'anticorps mesuré un à trois mois après administration du schéma de vaccination complet est supérieur à 10UI/L, la personne est protégée à vie, à condition qu'elle ne développe pas ultérieurement une déficience immunitaire.

Doser les anticorps anti-HBs

Chez un patient antérieurement vacciné, en l'absence de données sérologiques suite à cette vaccination, on peut contrôler si une protection adéquate subsiste quelques années plus tard. Un dosage des anticorps anti-HBs est alors réalisé, dont les résultats peuvent être interprétés comme suit.

- Si le taux est \geq 10UI/l, on considère que le sujet est protégé à vie contre l'infection clinique aiguë et contre l'évolution vers la chronicité d'une infection subclinique, liées au VHB. Notons que pour des patients dialysés ou immunodéprimés, on considère qu'un taux \geq 100UI/l est préférable (à contrôler régulièrement).

- Si le taux d'anticorps est \leq 10UI/l ou indétectable, il y a deux possibilités :

- soit on est face à un patient qui n'a pas réagi à l'administration d'un schéma complet et correct ; ce patient peut être considéré comme un non répondant. On considère dans un tel cas qu'il n'y a pas de protection contre les infections à VHB ;

- soit la personne vaccinée a bien développé des anticorps suite à l'administration d'un schéma complet et correct, mais ces anticorps circulants ont disparu progressivement (ou sont devenus indétectables) au fil des années suivant la vaccination. Une telle personne peut encore disposer d'une protection, tant contre une infection clinique que contre le développement d'une infection chronique à VHB.

Vaccination diagnostique

Une vaccination « diagnostique » peut aider à faire la différence entre un vrai non répondant et une personne vaccinée qui a bien développé une immunité suite à l'administration d'un schéma complet et correct, mais qui entre-temps a perdu tout anticorps détectable.

Une dose de vaccin est administrée, en intramusculaire dans le muscle deltoïde, puis un dosage d'anticorps anti-HBs est réalisé 4 à 6 semaines plus tard.

- Si le taux d'anticorps anti-HBs initialement \leq 10UI/L devient \geq 10UI/L (de préférence \geq 100UI/L) à ce moment, on est face à une personne qui a bien bénéficié antérieurement d'une immunité postvaccinale et qui a développé une réponse anamnétique grâce à une stimulation de la mémoire immunitaire.

- Dans le cas où la vaccination diagnostique ne provoque aucune aug-

mentation du taux d'anticorps, on doit envisager une des situations suivantes :

- soit le patient est un non-répondant vrai, pour qui l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin ne permet pas d'obtenir une réponse immunitaire adéquate (anti-HBs \geq 10UI/L). Chez ces personnes, il est recommandé d'administrer deux doses supplémentaires de vaccin simultanément, mais en deux sites (une dans le deltoïde droit, l'autre dans le deltoïde gauche) ; on répète la même procédure deux mois plus tard. On obtient par cette méthode une réponse immunitaire adéquate chez 50 à 60% de ces non répondants. Pour le vérifier, on pratique un dosage d'anticorps 4 mois après la première administration de deux doses.

- soit le patient a contracté une hépatite B chronique (encore non découverte, car asymptomatique). Ces porteurs chroniques asymptomatiques du VHB ne réagissent pas à une ou plusieurs doses du vaccin contre le VHB. Chez de telles personnes, on trouve un ou plusieurs marqueurs sérologiques d'une hépatite B chronique, entre autres la présence d'antigènes HBs, d'anticorps anti-HBc, et éventuellement aussi d'antigènes HBeAg ou d'anticorps anti-HBe. Lorsqu'une hépatite B chronique est démontrée chez un patient, il n'est plus pertinent de le vacciner, mais bien de suivre le patient pour déterminer s'il s'agit d'une hépatite B active qui peut éventuellement évoluer vers une cirrhose du foie ou un carcinome hépatocellulaire.

*Prof. Pierre Van Damme
Universiteit Antwerpen*

Bon pour la pratique

Le vaccin contre l'hépatite B est remboursé par l'INAMI, moyennant approbation de la demande par le médecin conseil, pour les catégories suivantes de bénéficiaires:

- les hémophiles;
- les hémodialysés et les insuffisants rénaux chroniques candidats à la dialyse (une attestation établie par

un médecin spécialiste attaché à un centre de dialyse);

- les candidats à une transplantation d'organe;
- les patients qui, dans un avenir proche, recevront des transfusions massives au cours d'une intervention chirurgicale cardiaque ou à l'occasion d'une greffe artérielle périphérique (une attestation établie par le chirurgien est requise);
- les bénéficiaires de 13 à 15 ans inclus, qui ne sont pas encore immunisés;
- les handicapés mentaux profonds;
- les patients souffrant de thalassémie majeure;
- les bénéficiaires qui ont subi une greffe de moelle osseuse ou qui ont subi une transplantation du foie, quel que soit leur âge;
- les membres de la famille au premier degré de patients atteints d'une hépatite B chronique active démontrée par la présence de HBeAg ou de marqueurs de la réplication virale tels que l'VHB-ADN;
- les bénéficiaires de 13 à 18 ans inclus, qui ne sont pas encore immunisés, et qui ont été placés dans un centre après décision judiciaire.

Dans le cadre du Fonds des maladies professionnelles, une réglementation spécifique est également prévue pour le remboursement de ce vaccin (parfois sous la forme d'un vaccin combiné Hépatite A et Hépatite B) dans certaines situations et pour certains bénéficiaires (voir www.fmp-fbz.fgov.be/fr/medical_fr01.htm).

Pour les voyageurs qui se rendent dans des pays à endémicité élevée ou modérée, la vaccination contre le VHB peut être envisagée en fonction du comportement à risque, de la durée du séjour et de la fréquence des voyages (voir www.medecinedesvoyages.be).

Référence : avis 8205 (février 2007) du Conseil Supérieur de la Santé.
www.health.fgov.be/CSH_HGR

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

Possible grâce à un «unrestricted educational grant» de GlaxoSmithKline.

Chaque numéro de *Vax Info* peut être téléchargé sur www.vaccisurf.be

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.