



Grippe

Vaccination contre le virus pandémique A/H1N1

Depuis la mi-octobre, le vaccin contre le virus A/H1N1 pandémique est disponible et la vaccination est largement proposée aux personnes actives dans le secteur des soins. La vaccination des groupes à risque a débuté en novembre. Cet article s'attache plus particulièrement aux données d'efficacité et de sécurité du vaccin Pandemrix™ utilisé en Belgique.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a délivré une autorisation de mise sur le marché européen pour trois vaccins. La rapidité des procédures s'explique totalement par l'existence de protocoles accélérés qui ont été créés dans le contexte de la menace liée au virus H5N1. Les producteurs de vaccins ont montré qu'ils ont acquis une expérience grâce à la production de vaccins contre la grippe en général et que leurs candidats vaccins pour H5N1 sont sûrs et peuvent induire une réponse immunitaire protectrice. L'EMA utilise pour les vaccins pandémiques les mêmes contrôles stricts de qualité et les procédures d'approbation par lots, que pour les vaccins contre la grippe saisonnière. Avant d'approuver les vaccins pandémiques, l'EMA a examiné toutes les données publiées et non publiées en rapport avec la sécurité des vaccins. Cette revue n'a mis en lumière aucune donnée qui attesterait d'un risque accru pour la santé suite à l'administration de ces vaccins.

Sommaire

Grippe p. 1 - 4 ►

Grippe saisonnière p. 4 - 5 ►

Grippe saisonnière p. 5 - 6 ►

Oreillons p. 7 - 8 ►

Vaccination contre le virus pandémique A/H1N1

Vaccination des professionnels de la santé

Couverture vaccinale 2006-2007

Epidémies dans des populations à haute couverture vaccinale

Novartis et GSK produisent un vaccin contre la grippe H1N1v de manière traditionnelle et font pousser une souche virale adaptée sur des œufs embryonnés. Novartis fournit un vaccin inactivé de type split (Focetria™), qui comporte par dose 7,5 µg d'hémagglutinine et l'adjuvant MF59, une émulsion huile dans l'eau (h/e).

Le vaccin de GlaxoSmithKline (Pandemrix™) comporte également un virus inactivé de type split, ainsi qu'un adjuvant ASO3, lui aussi une émulsion h/e.

Le vaccin de Baxter (Celvapan™) est produit en culture de cellules et contient des particules du virus entier. Il comporte par dose 7,5 µg d'hémagglutinine sans adjuvant.

Les autorités belges ont décidé d'acheter le Pandemrix™ pour la protection de la population.

■ Pourquoi ajouter un adjuvant aux vaccins contre la grippe ?

Les adjuvants sont des substances qui sont déjà ajoutées aux vaccins depuis des décennies, avec une grande sécurité, dans le but d'améliorer la réponse immunitaire à l'antigène. Les adjuvants les mieux connus et les plus utilisés sont les sels d'aluminium (Al(OH)₃ et Al₃(PO₄)₂). Les sels d'aluminium n'améliorent pas la réponse immunitaire aux vaccins contre

la grippe saisonnière : ceci explique que ces vaccins ne contiennent jusqu'à maintenant pas d'adjuvants, mais comportent une dose élevée d'antigènes. Un vaccin contre la grippe saisonnière contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des trois souches d'influenza incluses : A/H1N1, A/H3N2 et influenza B. La production d'une dose de vaccin contre la grippe saisonnière exige un œuf de poule. L'offre d'œufs embryonnés limite la production des vaccins contre la grippe à environ 600 millions de doses par saison. Dans un contexte pandémique, on souhaite cependant pouvoir produire des vaccins pour l'ensemble de la population planétaire (6,5 milliards de personnes). Pour cette raison, des méthodes alternatives ont été recherchées au cours des dernières années pour cultiver le virus de la grippe (cultures sur cellules en remplacement des cultures sur œufs) ou pour induire une réponse immunitaire protectrice en utilisant moins d'antigènes. Cet effet d'épargne d'antigènes par usage d'une émulsion h/e a été montré pour la première fois avec le candidat vaccin contre le virus H5N1 et contenant l'adjuvant ASO3 de GSK. Deux doses avec 3,75 µg d'hémagglutinine et l'adjuvant ASO3

BELGIE - BELGIQUE
PB - PP
1/2217
Bureau de dépôt
Bruxelles X

induisaient une meilleure réponse immunitaire que deux doses de 30 µg sans adjuvant. Cette constatation a été confirmée avec d'autres émulsions h/e comme le MF59 de Novartis et l'AFO3 de Sanofi-Pasteur. En outre, les vaccins adjuvantés semblaient non seulement induire des taux plus élevés d'anticorps, mais la qualité des anticorps produits était meilleure. Des expérimentations in vivo et in vitro démontraient que les vaccins adjuvantés induisaient plus de protection croisée que les vaccins non adjuvantés. Ceci est particulièrement important lorsque l'isolat viral utilisé pour la production du vaccin diffère du virus qui cause la pandémie. Ce problème ne se pose pas actuellement puisque les virus H1N1v impliqués chez les patients atteints de grippe sont bien identiques à l'isolat qui a été utilisé pour la production des vaccins contre le H1N1v.

■ Quelle est la sécurité de ces adjuvants ?

Les adjuvants h/e sont utilisés à large échelle dans le contexte de la vaccination contre le virus H1N1v. La question se pose donc : ces produits sont-ils sûrs et suffisamment testés dans les études cliniques ?

Les adjuvants h/e présents dans les vaccins de Novartis (MF59) et de GSK (ASO3) contiennent du squalène en phase huileuse. Le squalène est un produit naturel et un précurseur de la synthèse du cholestérol. On le trouve dans les huiles végétales et les huiles extraites du foie de poissons. Le sérum humain contient des quantités de squalène variant en fonction des apports alimentaires et du régime. Le produit qui est utilisé dans la production de vaccins provient de foies de requins. Les émulsions h/e permettent une libération plus lente de l'antigène et en conséquence une interaction plus longue entre l'antigène et le système immunitaire. Elles améliorent la fonction des cellules de présentation de l'antigène, ce qui permet aux lymphocytes T-helper d'offrir un meilleur soutien aux cellules B productrices d'anticorps. L'ASO3 (GSK)

contient à côté du squalène un deuxième produit huileux, en l'occurrence du DL- α -tocophérol (vitamine E) qui améliore également la qualité de la réponse immunitaire.

Les adjuvants contenant du squalène ont été testés dans plus de 70 études cliniques sans problèmes significatifs de sécurité. Le vaccin contre la grippe saisonnière FludTM contenant du MF59 (Novartis) a été, au cours des 10 dernières années, administré à plus de 40 millions de personnes âgées de 65 ans et plus. La banque de données d'informations sur la sécurité du MF59 comporte plus de 20.000 personnes. La sécurité de l'ASO3 a été évaluée dans diverses études cliniques avec les vaccins (pré) pandémiques H5N1 (10.000 personnes) et un vaccin contre la grippe saisonnière pour les adultes âgés (plus de 20.000 personnes).

■ Sécurité du PandemrixTM

Les données concernant la sécurité du PandemrixTM sont limitées puisque la plupart des études cliniques sont encore en cours. Le profil de sécurité du PandemrixTM ne devrait cependant pas différer beaucoup de celui de son homologue H5N1 qui a été testé à fond au cours des dernières années, en préparation d'une pandémie possible avec un virus aviaire hautement pathogène. L'observation de grands groupes de participants de différents âges (de la pédiatrie à la gériatrie) qui ont été vaccinés en Europe et en Asie avec deux doses de vaccin H5N1 contenant l'adjuvant ASO3, nous a appris que le vaccin est sûr et bien toléré.

En comparaison avec le vaccin contre la grippe saisonnière non adjuvanté FluarixTM (α -Rix en Belgique), les vaccins adjuvantés causent plus de douleurs, de rougeur et de gonflement au niveau du site d'injection. Ces inconvénients sont le plus souvent modérés et durent rarement plus de 48 heures. Les personnes âgées de plus de 65 ans sont plus souvent épargnées. Une douleur sévère au lieu d'injection est rapportée par moins

de 4% des personnes âgées de 18 à 60 ans et par moins de 0,5% des 65 ans et plus. Des maux de tête et une sensation de fatigue sont rapportés, aussi bien par les adultes jeunes que plus âgés, comme symptômes généraux les plus fréquents. Ces symptômes paraissent survenir aussi fréquemment après administration du vaccin H5N1 adjuvanté que du vaccin non adjuvanté FluarixTM. Des effets indésirables graves n'ont pas été décrits. Puisque les données de sécurité des vaccins sont limitées et qu'aucune donnée sur les risques à long terme n'est disponible, une surveillance adéquate après mise sur le marché est de la plus grande importance. Parallèlement aux systèmes de pharmacovigilance spontanée qui sont utilisés en Europe, l'EMEA a demandé aux producteurs de vaccins de transmettre un rapport mensuel de sécurité de leurs vaccins pandémiques. En outre, l'European Center for Disease Control (ECDC) organise, en collaboration avec un consortium de chercheurs (VAESCO), un monitoring supplémentaire de la sécurité des vaccins.

En raison de l'association entre une épidémie de grippe porcine en 1976 et la survenue du syndrome de Guillain-Barré (SGB), lors de l'usage à cette occasion d'un vaccin influenza A/H1N1 non purifié, on craint maintenant une répétition de ce scénario ; une attention particulière est donc accordée à la survenue de cas de Guillain-Barré. La cause des cas de SGB associés au vaccin en 1976-1977 n'a jamais été trouvée. Depuis lors, aucune association n'a jamais été montrée entre la survenue de SGB et la vaccination contre la grippe saisonnière. Par contre, une association existe bien entre le SGB et la grippe elle-même.

■ Immunogénicité du PandemrixTM

Toutes les études montrent une réponse immunitaire adéquate. L'avenir devra cependant démontrer que le vaccin offre effectivement une protection, car des

taux d'anticorps ne sont pas synonymes de protection. On peut cependant prévoir que la protection sera bonne, puisqu'on n'a pas constaté de drift du virus H1N1v. Initialement, on pensait que 2 doses seraient nécessaires comme pour les vaccins H5N1. Les données récentes montrent cependant qu'une dose suffit pour des adultes en bonne santé, ainsi que pour les jeunes enfants (6 à 35 mois), chez lesquels l'administration d'une dose pédiatrique (0,25 ml) semble induire une protection adéquate.

Prof. Dr. Geert Leroux-Roels, UZ Gent

Bibliographie disponible sur demande.

Pour la pratique

Vaccination contre le virus A/H1N1 pandémique : recommandations officielles au 26/10/2009.

Qui vacciner ?

La vaccination n'est pas obligatoire et est gratuite. En principe, seuls les groupes à risques ou prioritaires seront vaccinés.

- Les professionnels de la santé, le personnel hospitalier et le personnel des établissements de santé, y compris le personnel de la Croix-Rouge et le personnel des pharmacies.
- Les personnes présentant un syndrome existant qui les définit comme courant un risque de complications liées à la grippe (des patients avec une maladie chronique du système respiratoire, avec une pathologie cardiaque chronique, avec une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère, immunodéprimés et diabétiques).
- Les femmes enceintes (au deuxième et troisième trimestre) et les femmes inscrites à un programme de procréation médicalement assistée.
- Les parents et les personnes ayant la garde légale d'enfants de moins de 6 mois.
- Le personnel d'encadrement des crèches, des écoles maternelles, de l'enseignement primaire et secondaire.

Pour le moment, la vaccination n'est pas recommandée pour les enfants de moins de 6 mois.

De nouvelles recommandations seront diffusées si des modifications des groupes prioritaires interviennent.

Quelle dose pour qui ?

- Enfants à partir de 9 ans, adolescents et adultes : selon les dernières données disponibles, une seule dose sera probablement nécessaire pour la protection.
- Enfants de 6 mois à 9 ans : 1 dose de 0,25 ml (une deuxième dose, après un intervalle d'au moins 3 semaines).

Contre-indications

Réactions anaphylactiques (constituant une menace vitale) à l'un des composants ou résidus (oeuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine et désoxycholate de sodium) de ce vaccin, survenues antérieurement. Lorsqu'une vaccination est jugée nécessaire, un appareillage de réanimation directe doit être disponible pour les cas d'urgence.

Le vaccin

Pandemrix™ est un vaccin multidose qui comporte 2 composants (suspension antigénique et émulsion adjuvante), qui doivent être mélangés pour l'administration. L'antigène se trouve dans le plus grand flacon (bouchon violet), l'adjuvant dans le plus petit flacon (bouchon jaune).

Conservation du vaccin

- **Avant le mélange**, conserver les composants au frais dans un frigo (2°C – 8°C). Le vaccin ne peut être conservé au congélateur. Il est important de protéger le vaccin de la lumière. Les dates de péremption de l'antigène et de l'adjuvant peuvent être différentes. La date limite d'utilisation est celle qui correspond à la conservation la plus courte.
- **Après le mélange** des 2 composants, conserver le vaccin en dessous de 25°C et l'utiliser dans les 24 heures.

Instructions pour le mélange du vaccin

1. Avant de mélanger les deux composants, la suspension (grand flacon) et l'émulsion (petit flacon) doivent être mises à température ambiante, secouées et contrôlées visuellement pour voir si elles ne présentent pas de particules étranges, et/ou de phénomènes physiques anormaux. Si l'une de ces constatations est observée, le vaccin ne peut alors être utilisé.
2. Le vaccin est mélangé en aspirant tout le contenu du plus petit flacon (émulsion) et en l'ajoutant au plus grand flacon (suspension) au moyen d'une seringue de 5 ml.
3. Après avoir ajouté l'émulsion à la suspension, le mélange doit être bien secoué. Le vaccin mélangé est une émulsion blanchâtre. Si l'on observe autre chose qu'une émulsion, le vaccin ne peut être utilisé.
4. Le volume du Pandemrix™ après mélange (5 ml) correspond à 10 doses du vaccin.

Instructions pour l'administration du vaccin

Vu qu'il s'agit d'un vaccin multidose (10 doses par flacon), il est indiqué de réunir par flacon 10 personnes à vacciner.

1. Le flacon d'injection doit être bien secoué avant chaque administration.
2. La dose requise du vaccin est aspirée avec une seringue d'injection.
3. L'aiguille utilisée pour l'aspiration, doit être remplacée par une aiguille 25 G pour l'injection intramusculaire, à moins qu'une aiguille d'injection monobloc soit utilisée pour l'aspiration et l'injection.
4. Injectez dans un muscle, de préférence dans le deltoïde (bras) ou dans la partie antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).
5. Tous les produits non utilisés et les déchets sont à détruire conformément aux prescriptions en vigueur ; les aiguilles sont collectées dans une boîte à aiguilles.

Suivi et notification des effets indésirables

Les vaccinateurs enregistrent l'administration du vaccin, y compris le numéro du lot mentionné sur l'autocollant. Il est important d'informer le patient des effets indésirables immédiats connus et des symptômes d'effets indésirables qui nécessitent une consultation chez un médecin.

Les effets indésirables présumés sont notifiés au Centre belge de Pharmacovigilance de l'AFMPS. Utilisez à cet effet les fiches jaunes, éventuellement sous forme électronique (www.afmps.be, cliquez à droite sur «notification d'effets indésirables – fiche jaune») ou via www.cbip.be (cliquez sur l'icône jaune au niveau du titre « Pharmacovigilance » dans la rubrique Folia sur la page d'accueil). Vous pouvez également poser des questions via adversedrugreactions@fagg.be.

D'après le site www.influenza.be

Plus d'informations :
<http://www.influenza.be>
Callcenter Influenza: 00 32 800 99 777

Grippe saisonnière

Vaccination des professionnels de la santé

La couverture vaccinale contre la grippe des professionnels de la santé reste globalement trop basse (estimation entre 30 et 75% selon les institutions). Des taux de vaccination élevés sont atteints çà et là, par exemple dans des hôpitaux pédiatriques.

Tant en Communauté flamande qu'en Communauté française, des actions de sensibilisation des professionnels de santé (hôpitaux, MR et MRS, services

de soins à domicile, etc) sont menées chaque automne. Ces programmes de sensibilisation sont organisés en concertation, en Flandre au sein de la *Vlaams Griepplatform* et en Communauté française de la Plate-forme pour la vaccination contre la grippe des professionnels de la santé. Outre des outils de communication (dépliants, articles, affiches, supports d'exposés, etc), des réflexions sont menées sur les approches organisationnelles susceptibles d'améliorer l'accessibilité et le recours à la vaccination contre la grippe. Des enquêtes sont réalisées, afin de mieux connaître la situation et/ou les perceptions des acteurs sur le terrain.

■ En Communauté flamande

En Flandre, des structures locales appelées *Logo's* mènent depuis 2006 une campagne en faveur de la vaccination du personnel des institutions de santé, avec les partenaires de la *Vlaams Griepplatform*.

En 2009, un bureau d'étude a réalisé une enquête téléphonique représentative auprès des MR, MRS et hôpitaux en Flandre, à la demande du *Vlaams Instituut voor Gezondheidspromotie en Ziektepreventie (VIGeZ)*; 267 des 748 MR et MRS et 60 des 86 hôpitaux reconnus ont répondu à l'enquête. En 2008, presque toutes les institutions (certainement les hôpitaux) offraient la vaccination gratuitement à leur personnel, ceci même en l'absence d'obligation ou de soutien des autorités. Les directions sont motivées principalement par la prévention de la grippe parmi les résidents, et dans une moindre mesure de l'absentéisme parmi le personnel.

Presque toutes les institutions font des efforts pour encourager leur personnel à la vaccination. Le plus souvent, le personnel est informé une seule fois. La moitié des institutions se limitent à une communication aux valves. Un quart envoie un courrier aux membres du personnel et un cinquième s'adresse de vive voix au personnel. Ceci se passe plus souvent dans les hôpitaux. Les hôpitaux font également usage d'autres canaux de

communication comme l'intranet, l'e-mail et le journal du personnel.

Le service interne ou externe de médecine du travail reste le canal le plus utilisé pour administrer la vaccination contre la grippe. Dans les MR et MRS, on note l'intervention du médecin coordinateur, et dans une moindre mesure du médecin traitant du membre du personnel ou d'un autre médecin qui vient dans l'institution. Dans les hôpitaux, c'est parfois le médecin hygiéniste qui assume cette tâche.

La vaccination groupée est la plus populaire (47%), aussi bien dans les maisons de repos que dans les hôpitaux. Les hôpitaux recourent plus que les MR et MRS à des méthodes diversifiées (vaccination au service des urgences, au sein de chaque service). De manière surprenante, l'offre au moment de chaque changement de service est basse (10% dans les hôpitaux et 7% dans les MR et MRS): certains membres du personnel n'ont donc pas d'offre de vaccination au cours de leur horaire normal de travail. Le taux moyen de vaccination en 2008 (36%) diffère peu de celui obtenu en 2006 (37%). Il atteint 40% dans les MR et MRS et 34% dans les hôpitaux. La moitié des infirmières dans les maisons de repos se font vacciner. Les infirmières dans les hôpitaux ainsi que d'autres catégories professionnelles, comme les aides soignantes, le personnel administratif et logistique, le font moins.

■ En Communauté française

En Communauté française, la communication en 2008 s'articulait sur quatre arguments : la vaccination permet de se protéger personnellement, de protéger sa famille, de protéger les personnes dont on s'occupe professionnellement et d'éviter de surcharger ses collègues de travail par une absence subite pour maladie. En 2009, l'accent a plutôt été mis sur des témoignages permettant l'expression des réticences et des facteurs d'adhésion à la vaccination, repris dans un journal diffusé dans les structures de soins concernées.

Deux enquêtes ont été réalisées durant l'automne 2008.

La première, une initiative de la SSMG, de l'AFRAMECO et de l'asbl Question Santé, visait les médecins coordinateurs de MRS, MRPA et MRS-MRPA. Le questionnaire d'enquête a été envoyé par message électronique à ± 300 médecins. Après rappel, 32 questionnaires complétés sont revenus. Vu l'échantillon limité, les résultats doivent être interprétés avec prudence. Les 32 réponses concernent au total 1.977 membres de personnel et 3.333 pensionnaires. Nous reprenons ici quelques résultats.

Parmi les 1.977 professionnels, 853 (43%) ont été vaccinés entre le 01/09/2008 et le 30/11/2008. Parmi les 3.333 pensionnaires, 2.982 (89%) ont été vaccinés entre le 01/09/2008 et le 30/11/2008.

Tous les répondants signalent que les membres du personnel sont invités à se faire vacciner ; les moyens cités sont très diversifiés (12 modalités). Une variété d'intervenants vaccinent le personnel. Les médecins coordonnateurs répondants sont les plus actifs en la matière (24), le médecin du travail est cité à 9 reprises, le médecin traitant du membre du personnel à 7 reprises. De manière générale, les médecins coordinateurs rencontrent des réticences lorsqu'ils recommandent la vaccination au personnel de santé. Les réticences à la vaccination évoquées par les répondants sont principalement : « la vaccination a des effets indésirables » (24); « n'a jamais eu la grippe » (24); « la vaccination donne la grippe » (23); « peur de la piqûre » (12); « je me protège autrement » (10); « trop jeune » (8); « la grippe n'est pas une maladie grave » (6); le coût n'est évoqué que par 2 répondants.

Par contre, de manière générale, les médecins coordinateurs rencontrent peu de réticences lorsqu'ils recommandent la vaccination aux pensionnaires.

L'autre enquête a été menée par certains des partenaires de la Plateforme pour la vaccination contre la grippe des professionnels de la santé, au sein de leurs institutions au moment de la

vaccination : 1.769 questionnaires ont été dépouillés. 81% des répondants signalaient avoir vu ou entendu des encouragements à la vaccination contre la grippe pour les professionnels de santé. Ces répondants devaient préciser la source des messages. Les médias audiovisuels (cités par 632 personnes pour la radio et 602 pour la TV) confirment leur prépondérance comme source d'informations. La campagne avait bénéficié de spots radiophoniques. Le résultat obtenu par l'affiche de la campagne (593 citations) est excellent et s'explique probablement par l'implication des responsables des institutions dans l'affichage au sein de leur établissement. Le « bouche à oreilles » au sein de l'institution (478 citations) est également un élément important d'information. Par contre, l'implication de la médecine du travail et de la direction n'est pas souvent identifiée par les répondants. Seize pourcents des répondants signalaient qu'ils recevaient le vaccin pour la première fois en 2008. Sans surprise, le taux de personnes antérieurement vaccinées s'accroît avec l'âge (61% pour les 20 à 30 ans ; 83% pour les 31 à 40 ans ; plus de 90% pour les 41 à 60 ans et 99% pour les professionnels de 61 ans et plus).

Ces données sont issues d'une nouvelle étude de l'Agence Intermutualiste sur la vaccination contre la grippe durant la saison 2006-2007, menée à la demande de la plateforme grippe flamande. En 2004-2005, une étude similaire avait été réalisée. Il faut - si l'on veut comparer les deux périodes - tenir compte des différences de critères de remboursement par l'assurance obligatoire d'une période à l'autre : durant la saison hivernale 2004-2005, le remboursement était limité aux personnes de moins de 65 ans souffrant d'une maladie chronique, tandis que durant la période 2006-2007, les groupes à risque pour lesquels la vaccination était remboursée avaient été élargis, entre autres à toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans.

Au total, 1.427.253 personnes ont été vaccinées dans le régime général durant la saison hivernale 2006-2007 (pour 1.290.452 durant la saison 2004-2005). Les ayants droits du régime général qui ont été vaccinés via leur employeur ne sont pas comptabilisés dans ce chiffre.

La couverture vaccinale en Belgique atteint 14,3% pour la saison 2006-2007. Cette couverture est de 14,8% parmi les ayants droits du régime général et de 9,9% parmi les indépendants.

Grippe saisonnière

Couverture vaccinale 2006-2007

En Belgique, la couverture vaccinale contre la grippe des personnes de 65 ans et plus est de 60% pour la saison hivernale 2006-2007. Comparée à la saison 2004-2005, cette couverture est restée identique. L'objectif fixé par l'OMS pour 2010 (couverture vaccinale de 75% de ce groupe cible) n'est donc pas encore atteint en Belgique.

■ Personnes de 65 ans et plus

La couverture vaccinale pour la saison 2006-2007 des personnes de 65 ans et plus du régime général atteint 60%, chiffre pratiquement identique à celui constaté en 2004-2005. Elle est de 43,6% parmi les 65 ans et plus du régime indépendant.

La couverture vaccinale pour les moins de 65 ans du régime général est de 4,6% pour la saison 2006-2007 et de 16,3% pour la tranche des 50 à 64 ans. Ces chiffres sont plus faibles (respectivement 3,6% et 10%) pour les moins de 65 ans du régime indépendant.

On constate donc une couverture vaccinale systématiquement plus basse

chez les indépendants, comparés aux ayant droits du régime général et la différence est conséquente chez les personnes de 65 ans et plus (43,6% contre 60%) (voir tableau 1).

En 2006-2007, la couverture vaccinale est plus élevée pour les femmes de 65 ans et plus que pour les hommes. Ceci est vrai pour toutes les tranches d'âges (mais plus encore avec le grand âge) et dans toutes les régions. De manière similaire à 2004-2005, ce grand écart est constaté le plus dans la région wallonne et le moins en Flandre.

Pour pouvoir établir une comparaison entre régions, il faut tenir compte des compositions spécifiques par tranches d'âges de la population, ce qui n'a pas été fait dans l'étude et rend malaisé l'interprétation de chiffres ventilés par régions. En outre se pose la question des différences de couverture vaccinale selon les morbidités différentes qui sont le reflet de la pyramides des âges, des attitudes de pratiques différentes des médecins et de l'influence des facteurs socio-économiques.

■ Maisons de repos

Dans les MRS/MRPA, on constate un taux de vaccination plus élevé, indépendant de l'âge et du fait de la tenue ou non d'un dossier médical global (DMG). Ceci est probablement le reflet de la politique de vaccination au sein des institutions. Pour la saison 2006-2007, la couverture vaccinale des personnes de 65 ans et plus du régime général (séjournant à domicile ou en MRS/MRPA) était de

63,3% en Communauté flamande, de 55,6% en Région wallonne et de 58% en région de Bruxelles Capitale. De même qu'en 2004-2005, la tenue ou non d'un DMG a peu d'influence sur la couverture vaccinale des 65 ans et plus du régime général résidant dans une MRS/MRPA (81,0% contre 78,2%).

■ Groupe de 49 à 65 ans

Durant la saison 2006-2007, la couverture vaccinale des ayant droits du régime général âgés de 49 ans (et résidant à leur domicile) atteignait 4,5%, pour 6,1% à 50 ans et 22,7% à 60 ans. On constate une augmentation exponentielle depuis l'âge de 50 ans jusqu'à atteindre 33,9% à 64 ans. Par contre, on ne constate guère de différences entre hommes et femmes à ces âges.

La comparaison avec la période 2004-2005 montre un accroissement du taux de vaccination à 50 ans (6,1% contre 4,3%) et à l'âge de 60 ans (22,7% contre 16,4%). Rappelons que le remboursement aux personnes de 50 à 64 ans a été introduit avant la saison hivernale 2006-2007.

■ Dossier médical global

Il y a dans toutes les régions une couverture vaccinale nettement plus élevée parmi les personnes de 65 ans et plus du régime général (domicile + MRS/MRPA) pour lesquelles un DMG est ouvert, en comparaison avec celles des personnes sans DMG.

Les ayant droits du régime général vivant dans leur foyer et ayant un DMG ont 2,3 fois plus de probabilité d'être vaccinés

contre la grippe que ceux d'âge et de sexe identique n'en ayant pas. Cette différence se rencontre aussi bien parmi les 65 ans et plus qu'en dessous de 65 ans. Il n'y a par ailleurs presque aucune différence du taux de vaccination selon les régions parmi les personnes bénéficiant d'un DMG. Ceci pourrait indiquer que la différence de couverture vaccinale entre régions s'explique par le nombre d'ayant droits avec et sans DMG.

■ Diabétiques

Les diabétiques sont mieux vaccinés que les personnes du même âge sans diabète et le taux de vaccination est également meilleur en cas de tenue d'un DMG. Cependant, une grande partie des diabétiques de moins de 65 ans ne sont pas vaccinés, alors que le Conseil Supérieur de la Santé recommande cette protection à tous les diabétiques. La couverture vaccinale des diabétiques du régime général atteint globalement 53,9% pour la saison 2006-2007 ; elle est de 72,4% pour les 65 ans et plus, et de 31% pour les moins de 65 ans.

Parmi les moins de 65 ans vivant à domicile, on constate que les diabétiques sont nettement mieux vaccinés que les personnes sans diabète : 37,9% des diabétiques insulino-dépendants de moins de 65 ans sont vaccinés, ainsi que 28,3% de ceux prenant des antidiabétiques oraux et 4% des non diabétiques. Dans toutes les régions, la couverture vaccinale parmi les diabétiques est clairement plus élevée pour ceux bénéficiant d'un DMG que pour ceux sans DMG. Il y a peu de différence de couverture vaccinale parmi les diabétiques de moins de 65 ans sous insulinothérapie, qu'ils soient ou non repris dans une convention de rééducation fonctionnelle pour l'autogestion du diabète sucré.

D'après le rapport de l'Association intermutualiste (disponible uniquement en néerlandais) : www.nic-ima.be/nl/projects/influenza

Tableau 1
Couverture vaccinale de la saison hivernale 2006-2007

Catégorie d'âge	Régime général	Indépendants
65 ans et +	60,0%	43,6%
0-64 ans	4,6%	3,6%
50-64 ans	16,3%	10,0%
Total	14,8%	9,9%

Oreillons

Epidémies dans des populations à haute couverture vaccinale

En 2006, une épidémie d'oreillons s'est déclarée aux Etats-Unis, en dépit du fait que la plupart des personnes infectées avaient reçu deux doses du vaccin rougeole - rubéole - oreillons (RRO). La survenue d'une telle épidémie peut s'expliquer par une immunogénicité basse du vaccin anti-ourlien, une couverture vaccinale insuffisamment élevée ou une combinaison des deux hypothèses.

Durant la période précédant la vaccination anti-ourlienne, les oreillons étaient la cause principale de méningite virale et de surdité sensori-neuronale. Dans les pays ayant un programme de vaccination bien établi avec deux doses de RRO, des épidémies d'oreillons ne surviennent plus que rarement. Mais récemment, des épidémies d'oreillons ont à nouveau été rapportées dans plusieurs pays occidentaux, parmi des populations bénéficiant d'un taux de vaccination élevé avec deux doses de RRO.

■ Immunogénicité du vaccin contre les oreillons

Les études cliniques avec les vaccins anti-ourliens, basés sur les souches Jeryl Lynn ou Urabe, montraient chez les enfants séronégatifs un taux de séroconversion élevé après la première vaccination. Malgré le succès initial des programmes de vaccination à une dose, des épidémies d'oreillons réapparaissaient au début des années '90. Diverses études montraient alors que l'immunité après 1 dose diminuait graduellement au fur et à mesure que s'accroissait l'intervalle entre

la vaccination et l'exposition. En réponse à ces épidémies, une deuxième dose fut recommandée comme vaccination de rappel et, en conséquence, les oreillons disparurent à nouveau. Deux études longitudinales récentes ont cependant démontré que les taux d'anticorps après deux doses de RRO diminuent progressivement jusqu'à des valeurs indétectables.

Parallèlement à une réponse immunitaire humorale, mesurée par les anticorps, une immunité cellulaire est induite après la vaccination; elle joue également un rôle dans la protection contre la maladie. Des études récentes montrent que des cellules T spécifiques du virus ourlien sont présentes chez 70-98% des personnes vaccinées, des années après la deuxième dose de RRO, et ceci indépendamment de la présence ou de l'absence d'anticorps. Notre étude s'est attachée à ces observations et a démontré que l'immunité cellulaire spécifique contre les oreillons peut être stimulée *in vitro* jusqu'à 16 ans après l'administration d'une ou de deux doses de vaccin anti-ourlien, même chez des personnes qui n'ont pas ou très peu d'anticorps contre les oreillons. Mieux encore, une prolifération de lymphocytes peut encore être déclenchée chez 61,5% des personnes qui ont reçu une dose de vaccin et pour lesquelles l'intervalle moyen entre la vaccination et le prélèvement de sang pour l'étude atteignait en moyenne 16 ans. Cette réponse était constatée chez 72,7% des personnes qui avaient reçu deux doses et pour lesquelles l'intervalle depuis la dernière vaccination atteignait 8 années.

La question est cependant de savoir si cette immunité cellulaire joue un rôle important dans la protection contre les oreillons, lorsque les anticorps ne sont plus présents. Les anticorps jouent un rôle crucial dans la protection contre la majorité des maladies infectieuses, parce qu'ils font obstacle à l'entrée des pathogènes dans les cellules et les tissus et à la mise en route de leur cycle de réplication. Lorsque les anticorps chutent,

ou même disparaissent, par manque de stimulation par le virus sauvage ou un rappel de vaccination, la qualité de la protection est déterminée par la rapidité avec laquelle le système immunitaire est en état de produire à nouveau des quantités protectrices d'anticorps et ainsi de prévenir une invasion de l'organisme par le virus. Malgré que nous et d'autres groupes d'études ayons pu montrer que l'immunité cellulaire contre les oreillons pouvait être observée chez une majorité de personnes vaccinées, indépendamment de leur taux d'anticorps, on constate des épidémies comme celle de 2006 aux Etats-Unis, probablement provoquée par un manque d'anticorps circulants chez des personnes ayant reçu deux doses de vaccination; le rôle de l'immunité cellulaire semble par conséquent limité pour la protection contre l'infection par le virus sauvage.

Lorsque les anticorps diminuent au fur et à mesure que le temps passe et que l'immunité cellulaire ne peut donner une protection suffisante, le risque s'accroît que les individus redeviennent réceptifs à l'infection ourlienne.

Dans un deuxième volet de notre étude, à partir d'un modèle murin, nous avons cherché si des cellules mémoires B étaient encore présentes chez des personnes qui n'avaient plus d'anticorps spécifiques anti-ourliens circulants. Dans cette étude, nous avons observé une forte corrélation entre la présence et l'absence d'anticorps IgG spécifiques du virus des oreillons dans le sérum des donneurs de cellules et le pouvoir ou l'absence de pouvoir des cellules mononuclées sanguines (en l'occurrence des lymphocytes B) de produire des taux détectables d'IgG spécifiques du virus dans le sang des souris. Ces données suggèrent que, chez des personnes vaccinées qui n'ont plus d'anticorps contre les oreillons dans leur sérum, il n'y a également que peu ou pas de cellules mémoires B spécifiques du virus ourlien dans le sang veineux. Les personnes sans anticorps ni cellules mémoires B en circulation ont vraisemblablement un risque accru d'infection et

de maladie lors d'une exposition au virus ourlien sauvage. La qualité et la persistance de la protection conférée par le vaccin RRO actuel semble moins solide que pensé originellement, sur base des résultats des études cliniques avec le vaccin contre les oreillons.

■ Couverture vaccinale

Des vaccins efficaces sont un instrument important pour le contrôle des maladies infectieuses. Pour obtenir un effet de population, des vaccins efficaces doivent être utilisés année après année et à une large échelle. C'est à ces conditions seulement que la vaccination peut conduire à une élimination d'un pathogène déterminé. Pour les oreillons, on a calculé, sur base des études précliniques au cours desquelles 95% des personnes vaccinées développaient des anticorps, que le taux de vaccination pour deux doses RRO devait atteindre au minimum 85% afin d'atteindre une élimination du virus ourlien. Le taux de protection dans une population est donc dépendant aussi bien de l'efficacité d'un vaccin que de la couverture vaccinale atteinte (tableau 1).

Lors de la dernière épidémie d'oreillons aux Etats-Unis en 2006, la couverture vaccinale pour deux doses de RRO atteignait 86% dans tous les Etats où l'épidémie s'était développée. L'efficacité du programme de vaccination avec deux doses de RRO atteignait 76-88% pour les oreillons et diminuait au fur et à mesure que l'intervalle entre la vaccination et l'exposition s'allongeait ; la proportion de cas était comparable pour les personnes qui avaient reçu dans le passé aussi bien 1 que 2 doses de RRO. Si l'efficacité d'un vaccin diminue avec les années, le taux de vaccination parmi la population doit, lui, s'accroître afin de pouvoir préserver le même taux de protection. Lorsque les valeurs de ces deux paramètres sont insuffisantes existe le risque que la protection de la population totale diminue, avec en conséquence un risque accru d'épidémie.

■ Que pouvons-nous faire pour prévenir de futures épidémies ?

La première action à entreprendre, qui est en outre la plus efficace, est d'accroître la couverture vaccinale. En 2008, la couverture vaccinale chez les nourrissons atteignait 96,6% en Flandre, alors qu'elle n'était que de 83,5% chez les adolescents pour 2 doses de RRO.

Si de nouvelles épidémies surviennent parmi des groupes de personnes plus âgées, il sera peut-être nécessaire à l'avenir d'ajouter au programme de vaccination une 3^{ème} dose de vaccin contre les oreillons.

Une deuxième option consiste à améliorer l'efficacité du vaccin contre les oreillons. Ceci peut être obtenu en utilisant une souche ourlienne moins atténuée ou en ajoutant un adjuvant ou une combinaison d'adjuvants à l'antigène. Ces interventions peuvent améliorer la réponse immunitaire. Ceci ne peut certainement pas aller à l'encontre de la sécurité du vaccin : il faut tenir compte des complications possibles.

Entre-temps, il reste important, pour tous les nouveaux cas de parotidite qui ne surviennent pas dans un contexte épidémique, de réaliser des tests de laboratoire pour vérifier s'il s'agit d'un cas d'oreillons.

Corinne Vandermeulen (Dienst Jeugdgezondheidszorg, K.U.Leuven)

Pierre Van Damme (VaxInfectio, Universiteit Antwerpen)

Karel Hoppenbrouwers (Dienst Jeugdgezondheidszorg, K.U.Leuven)

Geert Leroux-Roels (Centrum voor Vaccinologie, Universiteit Gent)

Bibliographie disponible sur demande auprès du secrétariat de rédaction.

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.

Tableau 1: taux de protection au sein de la population en fonction de l'efficacité d'un vaccin et de la couverture vaccinale atteinte

Taux de vaccination	Efficacité d'un vaccin		
	90%	95%	98%
90%	81,0	85,5	88,2
95%	85,5	90,2	93,1
98%	88,2	93,1	96,0