

SOMMAIRE du Vax Info n° 82 - décembre 2018

- 1 - Coqueluche : La protection contre la coqueluche reste un défi
- 2 - Coqueluche : Résumé de deux études relatives aux épidémies aux Pays-Bas
- 3 - Pneumocoque : Une vision personnelle d'un expert
- 4 - Grippe : Efficacité de la vaccination annuelle répétée

1 - COQUELUCHE

La protection contre la coqueluche reste un défi

Depuis le milieu des années 90, on a observé une augmentation du nombre de cas de coqueluche dans les pays à taux de vaccination élevé, tels la Belgique. Les études sérologiques indiquent une nette réduction et même la disparition des anticorps 5 à 10 ans après le dernier rappel de vaccination contre la coqueluche. Même après une infection naturelle par *Bordetella pertussis*, l'immunité ne semble pas durer toute la vie. Les adolescents et les adultes constituent donc actuellement un groupe susceptible, à la fois de contracter l'infection et de la transmettre aux jeunes enfants. Une prévention efficace nécessite l'immunisation en temps utile des bébés et de leur entourage immédiat, la vaccination des femmes enceintes et l'administration de vaccins de rappel chez les personnes plus âgées.

Après que la vaccination systématique des nourrissons contre la coqueluche ait été mise en place dans notre pays, en 1961, la maladie n'est apparue que sporadiquement dans les années 70 et 80, avec une incidence de 0,1 à 1 pour 100.000 habitants. Ceci était également constaté dans d'autres pays occidentaux où la couverture vaccinale était élevée.

Depuis le milieu des années 90, toutefois, le nombre de cas de coqueluche déclarés a augmenté. En Belgique et dans d'autres pays européens, le nombre de cas reste actuellement plus élevé qu'il y a 20 ans. Depuis 2000, les cas de coqueluche chez les enfants concernent principalement les nourrissons de moins de 6 mois. Depuis 2010, en Belgique, il y a eu annuellement 1 à 5 cas de coqueluche mortels chez les nourrissons. Selon les données de l'ECDC, le nombre de cas de coqueluche déclarés a atteint un sommet en 2012. Dans la plupart des pays, le nombre de cas a diminué les années suivantes mais est resté nettement supérieur à celui de 2011. Dans quelques pays, dont la Belgique, l'augmentation du nombre de cas s'est poursuivie après 2012.

Epidémiologie

Entre 2011 et 2014, on note une augmentation du nombre de cas de coqueluche rapportés via tous les réseaux de surveillance (laboratoire et Centre national de référence) et via la déclaration obligatoire dans les trois régions. En 2015, la situation était moins claire et une baisse a même été observée, mais en 2016, le nombre de cas déclarés de coqueluche a, à nouveau, augmenté. Le pic observé en 2016 est plus de trois fois supérieur au précédent pic de 2007.

- Les deux sources ayant enregistré une diminution du nombre de cas en 2015, à savoir le Centre national de référence (1.163 en 2015 et 1.307 en 2016) et les systèmes de déclaration obligatoire en Wallonie (456 en 2015 et 760 en 2016) et à Bruxelles (133 en 2015 et 250 en 2016), ont relevé une nouvelle augmentation en 2016. Seul le nombre de cas de coqueluche déclarés via le système de déclaration obligatoire en Flandre était légèrement inférieur en 2016 (1.060) par rapport à 2015 (1.127).

- En 2016, l'incidence, estimée sur la base des déclarations obligatoires dans les trois régions, était la plus élevée chez les enfants de moins d'un an (120,7/100.000 en 2016 contre 87,7/100.000 en 2015) et chez les enfants âgés de 11 ans (54,4/100.000 en 2016 contre 55,2/100.000 en 2015).

- Selon les données du Centre national de référence, la plupart des cas chez les enfants de moins de 1 an ont été rapportés au cours des 4 premiers mois de la vie, avec un pic à l'âge de 1 mois. Bien qu'il y ait eu une diminution en 2015 chez les plus jeunes (0 à 1 mois), cette baisse n'était plus présente en 2016. Le nombre de cas chez les nourrissons âgés de 0 mois à, à nouveau, augmenté par rapport à 2015. Au total, en 2016, le Centre national de référence a relevé 52 cas de coqueluche diagnostiqués chez des enfants de moins de 4 mois, dont 21 provenaient de Wallonie, 17 de Bruxelles et 13 de Flandre (1 dont la région était inconnue). Ces chiffres reflètent peut-être le taux de vaccination plus faible parmi les femmes enceintes en Wallonie et à Bruxelles, par rapport à la Flandre.

- Selon les données du Centre national de référence, la plus forte augmentation du nombre de cas a été observée chez les adultes de plus de 40 ans, en particulier dans le groupe d'âge des 40 à 49 ans et celui des 60 à 69 ans. Le nombre le plus élevé de cas par année d'âge a été, comme les années précédentes, relevé dans le groupe des enfants les plus vulnérables âgés de moins d'un an, suivi du groupe des 10-14 ans. Le nombre de cas dans ces groupes d'âge est resté plus ou moins stable par rapport à 2015.

- Selon les données du Centre national de référence, le diagnostic de coqueluche est plus souvent posé chez les femmes (59%) que chez les hommes (41%).

Explications possibles de l'augmentation

L'augmentation de la coqueluche dans les pays occidentaux est probablement liée à une combinaison de plusieurs facteurs.

- Un premier facteur est la **diminution progressive des anticorps** contre la coqueluche dans les 2 à 12 ans suivant la vaccination (en fonction du vaccin utilisé) et les 10 à 20 ans suivant la maladie. Ceci s'explique par une moindre occurrence de l'infection naturelle. Cela conduit à une immunisation de rappel moins forte et à une évanescence de l'immunité chez ceux qui avaient été vaccinés ou qui avaient déjà subi l'infection. Les adultes contaminés par la bactérie peuvent donc contracter la maladie malgré une vaccination antérieure, bien qu'ils en développent probablement une forme moins grave. Ces adultes infectés constituent aujourd'hui un important réservoir qui transmet l'infection aux enfants qui ne sont pas ou pas complètement vaccinés.
- Dans la plupart des pays occidentaux, dont la Belgique, le vaccin tué "à cellules entières" (Pw) a été progressivement remplacé à partir de 2000 par le **vaccin acellulaire inactivé (Pa)** qui a moins d'effets secondaires. Plusieurs études ont montré que l'immunité après primovaccination et après l'administration d'une dose de rappel avec un vaccin Pa est de plus courte durée (*waning immunity*) qu'après l'administration d'un vaccin Pw. Une étude de séroprévalence réalisée par le WIV-ISP (à présent Sciensano), par exemple, a montré que les titres des anticorps induits par le vaccin acellulaire Pa revenaient au niveau précédant la vaccination dans les 5 ans suivant cette dernière. Selon d'autres études, la durée de la protection n'est que de deux à trois ans.
- Diverses études effectuées sur des modèles animaux ont montré que les vaccins Pa, qui contiennent un ou plusieurs antigènes spécifiques purifiés de la bactérie, protègent effectivement contre la maladie, mais seulement dans une mesure limitée contre l'infection et la transmission. Les vaccins Pw, en revanche, protègent également contre l'infection et la transmission. La raison en est probablement que les vaccins Pa, contrairement aux vaccins Pw, n'éliminent pas le **portage nasopharyngé** (asymptomatique) de *Bordetella pertussis*, ou seulement dans une mesure très limitée. Les vaccins Pw induisent une réponse immunitaire différente de celle des vaccins Pa. Avec les vaccins Pw (et l'infection naturelle), l'immunité cellulaire est mise au premier plan et induit principalement (et dans l'infection naturelle exclusivement) la production des cellules Th17 et des anticorps IgG. Les vaccins Pa induisent principalement une réponse Th2 et la production d'anticorps IgE en particulier, alors que pour l'immunité muqueuse, les cellules Th17 et les anticorps IgG sont cruciaux. En raison de l'absence d'immunité muqueuse, les personnes vaccinées avec un vaccin Pa peuvent toujours être contaminées par la bactérie et la transmettre, même si elles ne présentent pas elles-mêmes les symptômes.
- Plusieurs souches de *Bordetella pertussis* circulent, produisant des variants évolutifs des toxines pertactine et fimbriae. De tels **changements évolutifs** peuvent en effet survenir en réponse aux vaccins Pa et, dans une moindre mesure, aux vaccins Pw. Ce phénomène peut permettre aux nouvelles souches d'échapper à la réponse immunitaire induite par le vaccin Pa. Mais on ne sait pas dans quelle mesure l'efficacité des vaccins Pa pourrait en être éventuellement influencée. De plus, de tels changements, qui se produisent assez progressivement, ne peuvent pas expliquer les fluctuations parfois brutales de l'incidence de la coqueluche après l'introduction des

- Le **déficit de vaccination** demeure probablement un problème important. Par exemple, les données enregistrées sur la coqueluche en Belgique montrent que, malgré la couverture vaccinale élevée, une partie importante des patients n'est pas vaccinée ou est sous-vaccinée.
- Enfin, la **vigilance accrue et l'attention** portée à la coqueluche, ainsi que les possibilités de diagnostic plus sensibles découlant de l'introduction de la sérologie et de la PCR, jouent également un rôle.

Evolution de la stratégie de vaccination

À la lumière de l'évolution des données épidémiologiques, le Conseil Supérieur de la Santé a ajusté au fil des années ses recommandations pour la vaccination contre la coqueluche. L'accent est mis sur la vaccination aussitôt que possible des nourrissons (dès 6 à 8 semaines), sur l'administration de doses de rappel aux enfants et personnes plus âgées et sur la vaccination des femmes enceintes.

- Le nouveau calendrier de vaccination contre la coqueluche comprend 5 doses chez les **enfants et les adolescents** et débute lorsque l'enfant atteint l'âge (de 6 semaines au minimum et de préférence celui de 8 semaines (recommandé). La primovaccination repose sur l'administration de trois doses, à des intervalles de 4 semaines (8, 12 et 16 semaines) et d'un rappel à l'âge de 15 mois. Un intervalle minimum de 6 mois doit être respecté entre la 3^{ème} dose de la primovaccination et ce rappel. Une dose supplémentaire est administrée à un âge compris entre 5 et 7 ans avec un vaccin combiné tétravalent (DTPa-IPV). En Communauté française, ce rappel est administré normalement à l'âge de 5 ans, en Flandre dans la première année des études primaires. Une nouvelle dose de rappel est administrée entre 14 et 16 ans. À partir de l'âge de 13 ans, on utilise un vaccin anticoquelucheux dTpa, considérablement moins dosé en anatoxine diphtérique et en antigènes acellulaires de la coqueluche.
- Depuis 2013, le Conseil supérieur de la santé recommande la vaccination par dTpa de toutes les **femmes enceintes** entre la 24^{ème} et la 32^{ème} semaine de grossesse, que la femme ait ou non reçu une vaccination de rappel auparavant. De cette manière, les anticorps sont transmis de la mère au fœtus par la voie transplacentaire et il est possible de couvrir, jusqu'au moment de sa vaccination, la période durant laquelle le taux des anticorps chez le nourrisson est insuffisant pour le protéger. Diverses études, également menées dans notre pays, ont montré que cette vaccination protégeait efficacement les nourrissons au cours des premiers mois de leur vie. Cette vaccination doit être répétée à chaque grossesse. Si la vaccination n'est pas administrée pendant la grossesse, elle sera administrée le plus tôt possible après la naissance dans le cadre de la stratégie "cocoon".
- Pour tous les **adultes**, l'administration d'une dose de dTpa est recommandée, quels que soient les antécédents de vaccination contre la coqueluche (complète ou incomplète). Cela s'applique certainement, selon le principe de la « vaccination cocoon », aux personnes qui entrent en contact avec des nourrissons (par exemple, parents jeunes ou futurs, grands-parents et leurs proches, ainsi que le personnel infirmier des services d'accueil pédiatrique, maternités, crèches et gardiennes). Cette vaccination est de préférence administrée au plus tard deux semaines avant la naissance, ou le cas échéant le plus tôt possible après la naissance. L'infection au sein de la famille est en effet une cause fréquente de coqueluche. L'infection est transmise principalement par les frères et sœurs, puis la mère et enfin le père.
- Hormis une dose de rappel unique chez l'adulte, à l'exception de la grossesse, aucune vaccination de rappel supplémentaire avec le vaccin dTpa n'est recommandée tant qu'il n'y a plus de données sur l'utilité des rappels décennaux de la coqueluche, à l'exception de la grossesse.

Conclusions

La vaccination généralisée a considérablement réduit l'incidence de la coqueluche chez les enfants, en comparaison avec la période précédant cette vaccination. La protection conférée par la vaccination diminue toutefois sur une période de 5 à 10 ans après la dernière dose administrée. L'augmentation des cas de coqueluche concerne principalement les adolescents et les adultes, qui forment un groupe susceptible de faire la maladie et de la transmettre aux nourrissons âgés de moins de 2 ou 3 mois, non encore vaccinés ou insuffisamment vaccinés. À cet âge, la maladie peut être grave, voire fatale.

Dans l'attente de nouveaux vaccins plus efficaces, les vaccins actuels contre la coqueluche, malgré leurs imperfections, demeurent essentiels pour prévenir à la fois la maladie et ses complications après une exposition à la bactérie de la coqueluche. Il est essentiel que les schémas de vaccination soient adaptés aux évolutions épidémiologiques et visent d'une part à protéger l'individu et d'autre part à réduire le réservoir de germes susceptibles d'infecter les jeunes enfants.

Compte tenu de la diminution de l'immunité au fil du temps et du fait que la transmission de la maladie aux nourrissons non vaccinés dans les pays industrialisés est principalement causée par des adolescents et des adultes, la stratégie de prévention la plus efficace pour lutter contre la coqueluche chez les nourrissons vulnérables est actuellement de les vacciner dès que possible, d'administrer une vaccination de rappel à l'âge adulte et de vacciner les femmes enceintes ainsi que, dans une moindre mesure, toutes les personnes qui prennent soin du bébé (« vaccination cocoon »).

Références

- BCFI. Vaccinatie tegen kinkhoest tijdens de zwangerschap : een update. *Folia* 2017. 44(10) : 5-6
www.bcfi.be/folia_pdfs/NL/P44N10.pdf [http://www.bcfi.be/folia_pdfs/NL/P44N10.pdf]
- Bouchez V, Guiso N. *Bordetella pertussis, B. paraptussis, vaccines and cycles of whooping cough. Pathogens and Disease*. 2015. 73(7) : ftv055, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv055> [<https://doi.org/10.1093/femspd/ftv055>]
<https://academic.oup.com/femspd/article/73/7/ftv055/580714> [<https://academic.oup.com/femspd/article/73/7/ftv055/580714>]
- De Schrijver K, Voeten M, Van den Branden D et al. Neemt kinkhoest toe in Vlaanderen en zijn medici en paramedici betrokken bij de besmetting ? *Vlaams Infectieziektebulletin*. 2013. 3 : 5-11
www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Kinkhoest_toenameVlaanderen_Koen%20De%20Schrijver_Infectieziektebulletin_2013_3.pdf [http://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Kinkhoest_toenameVlaanderen_Koen%20De%20Schrijver_Infectieziektebulletin_2013_3.pdf]
- Edwards KM. How Can We Best Protect Infants from Pertussis ? *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. 217(8) : 1177-1179. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy023> [<https://doi.org/10.1093/infdis/jiy023>]
<https://academic.oup.com/jid/article/217/8/1177/4808591> [<https://academic.oup.com/jid/article/217/8/1177/4808591>]
- Esposito S, Principi N. (2018) Prevention of pertussis : An unresolved problem, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018. 14 (10) : 2452-2459
DOI : 10.1080/21645515.2018.1480298
www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F21645515.2018.1480298 [<http://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F21645515.2018.1480298>]
- Frère J, De Wals P, Ovetchkine P, Coïc L, Audibert F, Tapiero B. Evaluation of several approaches to immunize parents of neonates against *B. pertussis*. *Vaccine*. 2013. 31(51) : 6087-6091.
doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.043
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13012978?via%3Dihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13012978?via%3Dihub>]
- Fulton TR, Phadke VK, Orenstein A et al. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines : A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. 62(9) : 1100-1110. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw051> [<https://doi.org/10.1093/cid/ciw051>]
<https://academic.oup.com/cid/article/62/9/1100/1745209> [<https://academic.oup.com/cid/article/62/9/1100/1745209>]
- Gill C, Rohani P, Thea DM. The relationship between mucosal immunity, nasopharyngeal carriage, asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1568 <https://doi.org/10.12688/f1000research.11654.1> [<https://doi.org/10.12688/f1000research.11654.1>]
<https://f1000research.com/articles/6-1568/v1> [<https://f1000research.com/articles/6-1568/v1>]
- Guiso N, Levy C., Romain O et al. Whooping cough surveillance in France in pediatric private practice in 2006-2015. *Vaccine*. 2017. 35 (45) : 6083-6088.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.072> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.072>]
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17313257?via%3Dihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17313257?via%3Dihub>]
- Guiso N. *Bordetella pertussis : Why is it still circulating ? Journal of Infection* , Volume 68 , S119 - S124

- Healy CM, Rensch MA, Swain LS et al. Association Between Third-Trimester Tdap Immunization and Neonatal Pertussis Antibody Concentration. *JAMA*. 2018. 320(14) : 1464-1470. doi:10.1001/jama.2018.14298
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2706137> [<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2706137>]
- Hoge Gezondheidsraad. Advies 8807. Vaccinatie tegen difterie, tetanus en kinkhoest - Kinderen. 2013.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19086993/Vaccinatie%20tegen%20difterie%2C%20tetanus%20en%20kinkhoest%20-%20kinderen%20en%20adolscenten%20-%20herziening%202013.pdf
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19086993/Vaccinatie%20tegen%20difterie%2C%20tetanus%20en%20kinkhoest%20-%20kinderen%20en%20adolscenten%20-%20herziening%202013.pdf
- Hoge Gezondheidsraad. Advies 9110. Vaccinatie tegen kinkhoest. 2014
www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf
http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf
- Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy : State of the art. *Vaccine*. 2017. 35 (35 A) : 4453-4456. doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.061
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17303882 [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17303882>]
- Maertens K, Caboré RN, Huygen K et al, Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium : Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine*. 2016. 34(1):142-150. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.100> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.100>]
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1501556X?via%3Dihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1501556X?via%3Dihub>]
- Martínón-Torres F, Heining U, Thomson A et al. Controlling pertussis : how can we do it ? A focus on immunization, *Expert Review of Vaccines*. 2018. 17 (4) : 289-297
DOI : 10.1080/14760584.2018.1445530
<https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F14760584.2018.1445530> [<https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080%2F14760584.2018.1445530>]
- Mendes da Costa E, Grammens T, Litzroth A et al. Infectieziekten bij kinderen, die voorkomen kunnen worden door vaccinatie. Jaaroverzicht 2016. Wetenschappelijk instituut volksgezondheid, Brussel. 2017.
<https://epidemiowiv-isp.be/ID/reports/Infectieziekten%20bij%20kinderen%2c%20die%20voorkomen%20kunnen%20worden%20door%20vaccinatie.%20Jaaroverzicht%202016.pdf>
<https://epidemiowiv-isp.be/ID/reports/Infectieziekten%20bij%20kinderen%2c%20die%20voorkomen%20kunnen%20worden%20door%20vaccinatie.%20Jaaroverzicht%202016.pdf>
- Milas S. Kinkhoest in België : epidemiologie en aanpassing van de vaccinatiestrategie voor de bescherming van zuigelingen. *Noso Info*. 2018. 23(3)
www.nosoinfo.be/nosoinfos/kinkhoest-in-belgie-epidemiologie-en-aanpassing-van-de-vaccinatiestrategie-voor-de-bescherming-van-zuigelingen/?lang=nl
<http://www.nosoinfo.be/nosoinfos/kinkhoest-in-belgie-epidemiologie-en-aanpassing-van-de-vaccinatiestrategie-voor-de-bescherming-van-zuigelingen/?lang=nl>
- Nieuwsflash Infectieziekten. Januari 2018
www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Nieuwsflash%20infectieziekten%20-%20januari%202018.pdf [<http://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Nieuwsflash%20infectieziekten%20-%20januari%202018.pdf>]
- Plotkin SA. The Importance of Persistence. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. 63(suppl 4):S117-S118. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw525> [<https://doi.org/10.1093/cid/ciw525>]
https://academic.oup.com/cid/article/63/suppl_4/S117/2526405 [https://academic.oup.com/cid/article/63/suppl_4/S117/2526405]
- Preston A. The role of *B. pertussis* vaccine antigen gene variants in pertussis resurgence and possible consequences for vaccine development, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016. 12 (5) : 1274-1276
DOI : 10.1080/21645515.2015.1137402
www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1137402 [<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1137402>]
- Vermeulen C. De terugkeer van bof en kinkhoest : microbiële evolutie, falen tot vaccinatie of vaccinfalen ? *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2015. 10 (5). <http://docplayer.nl/24440541-De-terugkeer-van-bof-en-kinkhoest-microbiële-evolutie-falen-tot-vaccinatie-of-vaccinfalen.html> [<http://docplayer.nl/24440541-De-terugkeer-van-bof-en-kinkhoest-microbiële-evolutie-falen-tot-vaccinatie-of-vaccinfalen.html>]
- Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. 111(2):787-92.
- WHO. Pertussis vaccines : WHO position paper—September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*, 90 : 433-458
www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1 [<http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>]
- Wirsing von König. Acellular pertussis vaccines : where to go to ? *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. 18 (1) : 5-6.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)\[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)\]30613-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)[https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)]30613-8)
www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917306138 [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917306138>]
- Zinnen V, Jacquinet S, Sabbe M et al. Toename van kinkhoest in Wallonië 2013. *Vlaams Infectieziektebulletin*. 2015. 2 : 6-12
www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB2015-2kinkhoest_wallonie-Hutse_V.pdf [http://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB2015-2kinkhoest_wallonie-Hutse_V.pdf]

Vax Info 82 - fin de l'article "Coqueluche : La protection contre la coqueluche reste un défi"

2 - COQUELUCHE

Résumé de deux études relatives aux épidémies aux Pays-Bas

Malgré la couverture vaccinale élevée, les pays industrialisés font face à des épidémies régulières de coqueluche. Des recherches sur de nouveaux vaccins contre la coqueluche ou sur une meilleure utilisation des vaccins actuels sont donc nécessaires. Dans cet article, nous donnons un résumé de deux doctorats (*Universiteit Utrecht*), qui contribuent à une meilleure compréhension de la protection contre la coqueluche.

La vaccination contre la coqueluche a été introduite en 1957 aux Pays-Bas, dans le programme de vaccination national. En dépit d'un taux élevé de vaccination (> 95%), les Pays-Bas, comme d'autres pays industrialisés, connaissent régulièrement des épidémies de coqueluche (tous les 2-3 ans) et une incidence accrue au cours de la dernière décennie.

L'épidémie récente la plus importante a eu lieu en 2012 : plus de 13.000 cas ont été enregistrés durant cette année. Ont été touchés par l'infection non seulement les nourrissons, mais aussi les adolescents et les jeunes adultes. Ces derniers sont à nouveau susceptibles d'être infectés car ils perdent leur immunité au fil des ans (aussi celle non induite par le vaccin) et constituent ainsi une source d'infection pour les nourrissons encore non protégés et particulièrement vulnérables. Une autre raison invoquée comme cause de l'augmentation du nombre de cas de coqueluche est une modification de la bactérie, ce qui peut également avoir un effet sur l'effet du vaccin.

Deux grandes études de sérosurveillance en 1995-1996 et 2006-2007 ont montré que 4% des adolescents et 9,3% des adultes présentaient des signes d'infection récente par la coqueluche (titre d'anticorps anti-PT -toxine de la coqueluche- > 50 UI/ml). Cette constatation indique une circulation élevée de la maladie dans la population générale.

Il faut préciser que les Pays-Bas utilisaient à cette époque un vaccin spécifique, qui différait des vaccins utilisés notamment en Belgique et dont on suppose qu'il présentait quelques faiblesses.

Plusieurs ajustements ont été apportés au programme national de vaccination pour améliorer la protection contre la coqueluche. Le vaccin anticoquelucheux à cellule entière Pw a été rendu plus puissant (de 4 à 7 UI) en 1997 ; la primovaccination a été avancée à un âge plus précoce pour mieux protéger les nouveau-nés en 1999 ; une dose de rappel avec un vaccin anticoquelucheux cellulaire (Pa) a été introduite avant la scolarité (4 ans) en 2001 ; enfin, en 2005, le vaccin Pw a été remplacé par un vaccin acellulaire Pa pour toutes les vaccinations infantiles. Néanmoins, la protection contre la coqueluche reste un défi.

Une connaissance plus fine du fonctionnement de la bactérie est importante pour développer de nouveaux vaccins. Les vaccins actuels n'offrent pas de protection prolongée contre la maladie et contre la colonisation par la bactérie.

Réaction immunologique après vaccination de rappel

Le doctorat présenté par Saskia van der Lee porte sur la réponse immunologique à long terme, après une ou plusieurs vaccinations de rappel (1).

Elle a d'abord étudié la pertinence de la valeur seuil actuelle utilisée pour la collecte des données de séro-surveillance. L'incidence de la coqueluche a été mesurée dans des études longitudinales sur 3 groupes consécutifs d'adolescents (10-18 ans) aux Pays-Bas en 2011-2014, y compris la période de l'épidémie de 2012. La valeur de *cutoff* sérologique de 50 UI/mL a été utilisée pour les anticorps anti-PT, afin de mesurer la séroprévalence d'une infection récente par la maladie (au cours de la dernière année).

Cependant, par comparaison aux cas signalés au cours de l'épidémie de 2012, des séroprévalences beaucoup plus élevées (jusqu'à 40 fois plus) ont été trouvées. La circulation dans la population adolescente est donc probablement beaucoup plus élevée que prévu. De plus, un nombre important d'adolescents ont conservé au cours du temps des titres d'anticorps élevés, ce qui rend probablement non pertinent le *cutoff* de 50 UI/mL pour identifier une infection aiguë récente. Des études similaires dans les autres catégories d'âge de la population sont nécessaires pour déterminer la charge de morbidité correcte et également pour estimer quand un vaccin de rappel devrait être administré de manière optimale pour limiter la circulation dans la population générale.

Un deuxième sujet de sa recherche était l'influence du vaccin Pa ou Pw chez les bébés sur les réponses immunitaires aux vaccinations de rappel ultérieures à l'âge de 4 ans, à l'adolescence et à l'âge adulte. La première réaction à l'infection coquelucheuse est une réponse immunitaire innée, suivie d'une réponse immunitaire adaptative plus tard. Cette dernière permet une action plus spécifique contre le pathogène, et construit également une mémoire immunologique, avec l'activation des cellules B et T. Pour la coqueluche, les sous-ensembles Th1, Th2 et Th17 sont les plus pertinents pour la défense contre la maladie. Un vaccin Pw induit plus d'anticorps de la sous-classe IgG1 et plus de cellules Th1, importantes pour la protection contre la coqueluche, comparé à un vaccin Pa qui induit plus précocement des anticorps de sous-classe IgG4 et des réponses immunitaires de type Th2.

Dans une première étude longitudinale chez des enfants âgés de 4 ans, après un rappel avec une dose de DTPa (tétanos, diphtérie, coqueluche acellulaire), une meilleure réponse humorale a été notée avec un vaccin Pa lorsque la primovaccination avait également été réalisée avec un vaccin Pa. La sous-classe IgG4 était également significativement plus élevée chez les enfants qui avaient reçu primovaccination et rappels avec le vaccin Pa que chez les enfants ayant reçu la primovaccination avec le vaccin Pw. Les anticorps de type IgG4 ne peuvent pas se lier au complément et sont liés à une réponse de type Th2 ; ils sont donc très probablement moins protecteurs en raison d'une moindre activité bactéricide. La même augmentation des valeurs d'IgG4 a également été observée pour la diphtérie et le tétanos chez les enfants ayant reçu la primovaccination avec le Pa.

L'étude a également investigué la raison de l'augmentation du nombre d'événements indésirables locaux significatifs chez les enfants de 4 ans qui ont reçu une primovaccination par le vaccin Pa et qui ont reçu un vaccin de rappel Pa, comparativement aux enfants qui ont reçu la primovaccination avec le Pw. Chez ces enfants avec primovaccination Pa, un taux plus élevé d'IgE, d'IgG et d'IL13 a été trouvé, ce qui explique peut-être les effets secondaires locaux plus sévères. Plusieurs vaccinations (N = 5) et rappels avec le vaccin Pa à relativement court terme (4 ans), avec une concentration élevée en antigènes et donc une réponse immunitaire dominante Th2, en sont partiellement responsables.

Chez les préadolescents (9 ans), toutefois, des réponses lymphocytaires B et T-helper plus faibles ont été observées après une vaccination de rappel avec le dTpa, chez les enfants ayant reçu la primovaccination avec le vaccin Pw, comparativement aux enfants primovaccinés avec le vaccin Pa. Des taux d'IgG1 plus élevés ont également été trouvés chez les enfants vaccinés avec le Pw, par rapport aux enfants primovaccinés avec le Pa. Il y avait un rapport Th1-Th2 significativement plus bas chez les enfants vaccinés par le Pa : la primovaccination avec un vaccin Pa ou Pw détermine donc les réponses ultérieures, avec une réponse dominée par Th1 après primovaccination par le Pw. Cette découverte confirme les données épidémiologiques selon lesquelles les enfants primovaccinés avec le vaccin Pa sont plus susceptibles de contracter une coqueluche.

Enfin, la réponse immunitaire à une première dose de rappel de dTpa chez l'adulte a été mesurée après la vaccination des nourrissons avec des vaccins Pw. Les réponses immunitaires humorales IgG et IgA et cellulaires étaient robustes. Les titres d'IgA ont diminué rapidement, mais on estime, selon un modèle mathématique, que les titres d'anticorps IgG resteraient élevés pendant une période relativement longue. Selon l'étude, cette découverte peut avoir un effet sur la recommandation pour la vaccination maternelle.

Actuellement, la vaccination dTpa pendant la grossesse est recommandée à chaque grossesse, car les anticorps chez la femme adulte baissent rapidement, et il y a en conséquence un moindre transport transplacentaire. L'étude indique que ceci ne serait pas nécessaire chez les femmes vaccinées initialement avec le vaccin Pw, car les anticorps après le rappel dTpa peuvent persister plus longtemps à l'âge adulte. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires car la littérature (2) montre clairement que les doses de rappel dTpa chez les adultes ne provoquent qu'une faible augmentation du titre des anticorps spécifiques de la coqueluche, avec un déclin très rapide sur plusieurs mois. Puisque l'objectif est de transporter la plus grande quantité possible d'anticorps par voie transplacentaire, le taux chez la femme enceinte doit également être aussi élevé que possible.

Modifications génétiques

Dans la deuxième thèse de doctorat (3), Elise Hovingh cherchait à préciser dans quelle mesure et de quelle manière la bactérie contourne notre système immunitaire. En outre, l'auteur a étudié comment l'efficacité des vaccins contre la coqueluche pourrait être mieux évaluée.

Les changements génétiques que *B. pertussis* a subi au cours du temps ont un effet sur l'induction d'une réponse efficace de l'immunité innée. Le système immunitaire inné induit par les souches de *B. pertussis* récemment apparues consiste en une production accrue de certaines protéines anti-inflammatoires qui neutralise une réponse immunitaire efficace. Cela expliquerait en partie pourquoi, malgré le taux de vaccination élevé, la coqueluche aux Pays-Bas pose des problèmes.

Depuis l'introduction du vaccin contre la coqueluche acellulaire, on a isolé chaque année davantage de souches qui ne produisent plus l'un des antigènes vaccinaux, à savoir la pertactine. L'étude a examiné l'effet des souches négatives pour la pertactine sur le système immunitaire inné. Le *B. pertussis* dépourvu de production de pertactine induit une réponse immunitaire plus sévère. Ainsi, la production de pertactine par cette bactérie semble amoindrir la défense. L'hypothèse que la présence de pertactine dans le vaccin ait un effet sur le système immunitaire induit doit être étudiée de manière plus approfondie. Si tel était le cas, cela pourrait expliquer en partie pourquoi la protection obtenue par la vaccination avec le vaccin acellulaire ne perdure pas. Ceci est important en vue de sélectionner des antigènes candidats pour les nouveaux vaccins contre la coqueluche.

Le système du complément est important pour tuer les pathogènes tels que *B. pertussis*. Vag8 est connu comme une protéine du *B. pertussis* qui aide à contourner le système du complément. L'étude a découvert que Vag8 se lie à l'un des inhibiteurs du complément (inhibiteur de la C1), ce qui garantit la libération des protéases et la réduction des protéines du complément dans l'environnement de la bactérie. Le résultat final est qu'aucune dégradation ne survient chez *B. pertussis* et que la bactérie survit. *B. pertussis* a besoin de Vag8 pour activer le système de contact. Vag8 est mentionné dans la littérature comme potentiel antigène vaccinal contre la coqueluche. Sur la base de ses résultats, la doctorante recommande de modifier Vag8 avant qu'il ne soit inclus dans un vaccin, afin que cette liaison ne puisse plus avoir lieu.

En outre, elle a mis au point un "test de phagocytose expérimentale", test qui peut être utilisé pour déterminer le degré de reconnaissance et d'inactivation de *B. pertussis* par des anticorps induits par le vaccin. La phagocytose est importante dans la clairance de *B. pertussis*. Le test d'opsonophagocytose mesure la fonctionnalité des anticorps et est capable de montrer non seulement la différence entre les individus récemment infectés et guéris, mais aussi entre les individus guéris et les témoins. Ce test pourrait éventuellement fonctionner comme un corrélat de la protection. Il n'existe en effet pas de "corrélat de la protection" ou de moyen de mesure de la protection efficace pour prédire la protection contre la coqueluche. Des recherches de suivi sur l'optimisation et l'ajustement du test de phagocytose en cas de changement dans la population de *B. pertussis* peuvent aider à identifier une corrélation avec la protection contre la coqueluche.

Conclusions

Les connaissances nouvellement acquises montrent que le choix soit d'un vaccin Pw, soit d'un vaccin Pa, pour la primovaccination des nourrissons est déterminant pour la durée et la qualité de la protection contre la coqueluche plus tard dans l'enfance, l'adolescence et peut-être à l'âge adulte.

Les nouvelles connaissances sur les effets immunologiques de différents rappels de vaccination à différents âges, avec des vaccins différents ou non, aident à mieux comprendre la protection contre la coqueluche ou à l'améliorer avec de nouveaux vaccins. À l'avenir, cette information peut être utilisée pour protéger la population générale contre la maladie, avec des rappels aux moments les plus propices.

La deuxième étude ouvre une meilleure compréhension des interactions entre *B. pertussis* et le système immunitaire inné, avec un aperçu principalement des mécanismes que la bactérie utilise pour contourner le système immunitaire. Cette recherche aide à sélectionner les antigènes possibles pour les nouveaux vaccins contre la coqueluche et donc les stratégies optimales pour prévenir les infections à *B. pertussis*. Et les résultats sur la fonctionnalité d'anticorps spécifiques dirigés contre *B. pertussis* peuvent contribuer à la recherche

Références

1. Saskia van der Lee. Persistence of pertussis immunity in children and adults ; Influence of priming vaccination. Universiteit Utrecht. 2018
https://www.publicatie-online.nl/files/2115/2023/5351/15294_-_vdLee_ONL.pdf [https://www.publicatie-online.nl/files/2115/2023/5351/15294_-_vdLee_ONL.pdf]
2. Huygen K, Caboré RN, Maertens K, Van Damme P, Leuridan E. Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine*. 2015. 33(33) : 4117-23.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15009287?via%3Dihub> [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15009287?via%3Dihub>]
- Weston W, Messier M, Friedland LR, Wu X, Howe B. Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine. *Vaccine*. 2011. 29(47):8483-6.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11014708?via%3Dihub> [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11014708?via%3Dihub>]
3. Hovingh E. Unraveling the interactions between *Bordetella pertussis* and the innate immune system. Universiteit Utrecht. 2018
<https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=51a59ae3-bc49-4177-ac69-b4ce3a4182ac&type=pdf&disposition=inline> [<https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=51a59ae3-bc49-4177-ac69-b4ce3a4182ac&type=pdf&disposition=inline>]

Vax Info 82 - fin de l'article "Coqueluche : Résumé de deux études relatives aux épidémies aux Pays-Bas"

3 - PNEUMOCOQUE

Une vision personnelle d'un expert

Dans cet article, le prof. Philippe De Wals, de l'Université Laval et de l'Institut national de santé publique du Québec, titulaire de la Chaire internationale Franqui 2019-2020, propose sa vision personnelle sur les questions des vaccins et des schémas de vaccination indiqués pour prévenir les infections pédiatriques à pneumocoques. Dans le prochain numéro de Vax Info sera publié le nouvel avis du Conseil supérieur de la santé, actuellement en préparation, relatif à la vaccination contre le pneumocoque des enfants. Ce nouvel avis repose sur les données épidémiologiques les plus récentes dans notre pays.

À l'heure actuelle, deux vaccins pneumococciques conjugués sont commercialisés : le Synflorix (VPC-10) et le Prevenar-13 (VPC-13).

Le premier comprend les polysaccharides capsulaires de 10 sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), dont la majorité sont conjugués à la protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*.

Le second vaccin comprend les polysaccharides des mêmes sérotypes conjugués à une protéine dérivée de l'anatoxine diphtérique (CRM197) et en outre les polysaccharides des sérotypes 3, 6A et 19A.

Données disponibles

Les données portant sur l'immunogénicité de ces deux vaccins et leur capacité à prévenir les infections invasives à pneumocoque, les pneumonies pneumococciques et le portage asymptomatique du *Streptococcus pneumoniae*, ont fait l'objet d'une revue systématique récente (1). En voici quelques constatations.

De manière générale, le VPC-13 génère une réponse immunologique plus forte que le VPC-10. Il est toutefois difficile de prédire l'impact de différents calendriers à partir de ce type de données. Les deux vaccins confèrent une protection élevée contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) par les sérotypes qui entrent dans leur composition. Le sérotype 3, toutefois, est une exception, le VPC-13 ayant un impact limité sur les IIP causées par ce sérotype (2). Le VPC-10 confère une protection croisée contre les infections invasives causées par les sérotypes 6A et 19A. Il est toutefois possible que cette protection croisée soit de plus courte durée que celle conférée par le VPC-13, comme cela a été suggéré en Finlande (3). Le VPC-13 peut également assurer une certaine protection croisée contre le sérotype 6C qui ne figure pas dans sa composition.

Les deux vaccins sont efficaces pour diminuer la prévalence du portage asymptomatique des souches de pneumocoques appartenant aux sérotypes vaccinaux.

L'introduction d'un programme de vaccination des enfants avec le VPC-10 ou le VPC-13 est toujours suivie d'une réduction de l'incidence des IIP causées par les sérotypes vaccinaux dans tous les groupes d'âge, conséquence d'une immunité de groupe (*herd immunity*). Les bénéfices de cette immunité de groupe chez les adultes sont toutefois érodés en partie ou en totalité car la diminution des infections graves liées aux sérotypes vaccinaux est accompagnée d'une augmentation des infections liées aux sérotypes non repris dans les vaccins. L'ampleur du phénomène de remplacement peut différer d'un pays à l'autre sans que l'on comprenne bien les causes de ces différences.

En ce qui concerne le nombre de doses requises pour optimiser l'impact d'un programme, il semble bien qu'un calendrier comportant 2 doses de vaccin en bas âge et une dose de rappel durant la deuxième année de vie (le calendrier 2 + 1) soit aussi efficace qu'un calendrier comportant 3 doses en bas âge et une dose de rappel (le calendrier 3 + 1) et pour autant que le taux de couverture vaccinale soit élevé (5).

L'étude de l'épidémiologie des IIP en Suède est particulièrement intéressante, car une partie des comtés est passée du VPC-7 (introduit en 2008-2009) au VPC-10 et une autre partie du VPC-7 au VPC-13 et cela à partir de 2010 (10). Globalement, on a observé une réduction des IIP causées par les sérotypes vaccinaux dans tous les groupes d'âge et une augmentation variable des sérotypes non vaccinaux. L'incidence globale des IIP a diminué chez les enfants à la suite de l'introduction du VPC-7 et des vaccins de nouvelle génération. Les diminutions ont été similaires dans les comtés utilisant le VPC-10 et les comtés utilisant le VPC-13. Chez les adultes, l'incidence globale des IIP n'a pas changé significativement dans les 2 groupes. Dans les comtés VPC-10, on a observé une augmentation du 19A et dans les comtés VPC-13 une diminution du 19A. Par contre, les sérotypes non vaccinaux ont augmenté de manière plus forte dans les comtés VPC-13 par rapport aux comtés VPC-10, ce qui explique les faibles différences dans l'incidence des IIP de tout sérotype, tant chez les enfants que chez les adultes.

Les essais randomisés réalisés avec le VPC-7 et le VPC-10 ont montré une diminution de fréquence des **pneumonies acquises** dans la communauté chez les enfants vaccinés (1). Dans un essai randomisé réalisé chez des adultes, l'efficacité du VPC-13 à prévenir les pneumonies non-invasives causées par les sérotypes vaccinaux était moitié moindre que celle mesurée pour les infections invasives, de l'ordre de 40% (6). Cette observation supporte l'hypothèse d'un effet de ce vaccin pour la prévention des pneumonies non bactériémiques chez les enfants. Il est difficile de faire un diagnostic étiologique de pneumonie chez les enfants et le pneumocoque n'est en cause que dans une minorité de cas. L'immunité de groupe induite par tous les programmes d'immunisation des enfants avec des vaccins pneumococciques conjugués et le remplacement des sérotypes couverts par les vaccins par des sérotypes non vaccinaux compliquent les prédictions relatives à la protection directe conférée par le VPC-10 et le VPC-13. Il n'existe pas de bonnes études comparant l'impact de ces 2 vaccins sur les pneumonies et il est impossible de conclure à la supériorité de l'un ou de l'autre.

En ce qui concerne les **otites**, il existe une étude en Suède suggérant un impact plus élevé d'un calendrier 2 + 1 avec le VPC-10 que le VPC-13, mais il faut rester prudent dans l'interprétation de l'évolution des tendances dans un contexte de changements des pratiques de diagnostic et de prise en charge des otites (7).

Calendrier vaccinal

Le **choix d'un calendrier vaccinal** doit reposer sur une série de critères incluant la situation épidémiologique et le fardeau de la maladie, l'efficacité du vaccin et sa sécurité, la faisabilité du programme, son coût et son acceptabilité. Au Québec, un cadre analytique standard a été proposé pour évaluer les stratégies vaccinales. Il a été adopté par l'Agence de santé publique du Canada et les firmes pharmaceutiques pour préparer leur dossier de pertinence (8).

En 2017, à la demande du Ministère de la santé et des services sociaux du Québec, le Comité sur l'immunisation du Québec a rédigé un avis portant sur le calendrier optimal de vaccination des enfants contre les infections pneumococciques (9).

Trois calendriers ont été comparés : 2 + 1 doses de VPC-10, 2 + 1 doses de VPC-13 et un calendrier mixte comportant 2 doses de VPC-10 (à 2 et 4 mois) et une dose de rappel de VPC-13 (à 12 mois).

Il est apparu que le calendrier 2 + 1 VPC-13 était le plus efficace, mais serait aussi le plus onéreux dans le cadre d'un appel d'offre. Un **calendrier mixte** comporterait plusieurs avantages potentiels qui sont résumés dans le **Tableau I**. L'adoption d'un calendrier mixte permettrait de surmonter certaines limites d'un calendrier utilisant exclusivement le VPC-10, un meilleur contrôle des infections causées par le sérotype 19A étant le principal avantage potentiel de la dose de rappel donnée avec le PCV-13 plutôt qu'avec le PCV-10. Le

calendrier mixte est celui qui semble procurer le meilleur ratio coût-utilité en termes de dollars par année de vie gagnée, ajustée pour la qualité, pour autant qu'une différence de prix suffisamment importante existe en faveur du VPC-10.

Tableau 1 : Éléments en faveur et défaveur de trois calendriers pour la vaccination des enfants contre les infections à pneumocoque (Source : Comité sur l'immunisation du Québec, 2017).

| Élément décisionnel | 2 + 1 VPC-13 | 2 + 1 VPC-10 | Calendrier mixte |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Immunogénéicité | Possibilité d'interaction négative lors des doses de 2 et 4 mois advenant suite à la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche. | Titre d'anticorps fonctionnels (OPA) plus faible pour les sérotypes 6A et 19A et absence de réponse contre le sérotype 3. | Titre d'anticorps fonctionnels (OPA) plus faible pour les sérotypes 6A et 19A et absence de réponse contre le sérotype 3 avant la dose de rappel. |
| Protection directe contre les IIP | Protection élevée contre 12 des 13 sérotypes inclus dans le vaccin mais protection faible contre le sérotype 3. Une partie de ces avantages est érodée par le remplacement. | Protection élevée contre les sérotypes inclus dans le vaccin ainsi que protection contre le 6A et 19A mais absence de toute protection contre le sérotype 3. Une partie de ces avantages est érodée par le remplacement. | Suite à la dose de rappel : protection élevée contre 12 des 13 sérotypes inclus dans le VPC-13 avec renforcement de la protection contre le sérotype 19A et possible protection modeste contre le sérotype 3 – seulement après la dose de rappel. Une partie de ces avantages est érodée par le remplacement. |
| Protection contre les pneumonies | Protection probablement modeste contre 12 des 13 sérotypes inclus dans le vaccin et incertitude quant à une protection contre le sérotype 3. Une bonne partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement. | Protection probablement modeste contre les 10 sérotypes inclus dans le vaccin, possiblement contre les sérotypes 6A et 19A et absence de protection contre le sérotype 3. Une bonne partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement. | Protection probablement modeste contre 12 des 13 sérotypes inclus dans le vaccin et incertitude quant à une protection contre le sérotype 3. Une bonne partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement. |
| Protection contre les otites | Protection probable contre les sérotypes inclus dans le vaccin. Une grande partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement. | Protection probable contre les sérotypes inclus dans le vaccin, possiblement contre le 6A et 19A. Une grande partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement. | Protection probable contre les sérotypes inclus dans le vaccin, possiblement contre le 6A et 19A. Une grande partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement. |
| Immunité de groupe | Immunité de groupe contre 12 des sérotypes inclus dans le vaccin mais non contre le sérotype 3. | Immunité de groupe contre les 10 sérotypes inclus dans le vaccin mais non contre les sérotypes 3, 6A et 19A. | Immunité de groupe probable contre 12 des sérotypes inclus dans VPC-13 mais non contre le sérotype 3, après la dose de rappel. |
| Sécurité | Bonne | Bonne mais moins de réactions locales | Bonne mais moins de réactions locales pour les 2 premières doses |
| Coût | Probablement le plus élevé | Probablement le plus faible | Probablement intermédiaire |
| Coût-efficacité | Indice coût-efficacité le moins favorable. | Indice coût-efficacité intermédiaire dans beaucoup de scénarios et le plus favorable dans l'hypothèse de non-infériorité du VPC-10 par rapport au VPC-13. | Indice coût-efficacité le plus favorable dans beaucoup de scénarios. |
| Acceptabilité par les professionnels | Forte | Faible | Intermédiaire |
| Faisabilité | Élevée | Élevée | Moins bonne |
| Suivi de l'avis | Élevée | Élevée | Faible |

Le principal désavantage d'un tel calendrier est celui de son acceptabilité par les professionnels de la santé et surtout par les firmes pharmaceutiques qui ne sont pas toujours très favorables à un partage du marché. Un calendrier mixte exige aussi une certaine discipline de la part des vaccinateurs et cela n'est pas toujours évident dans un contexte de médecine libérale. Un calendrier mixte est une possibilité intéressante et l'avenir nous dira si une telle option est réaliste et rencontre l'objectif de maximiser la prévention à un coût raisonnable.

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive,
Université Laval et Institut national de santé publique du Québec,
Québec, Canada.

Références

- ▶ Cohen O, Knoll M, O'Brien K, Ramakrishnan M, Constenla D, Privor-Dumm L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. Baltimore (MD) : Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [On line] <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> [https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf] (Page accessed August 9, 2017).
- ▶ De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferrriere C, Schmitt H-J, Sings HL, Suaya JA, Jodar L, Pelton S. Direct and indirect impact of 13-valent conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease caused by serotype 3. Poster presentation. 10th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases. Shenzhen, China. December 2-5, 2017.
- ▶ Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen A et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) on invasive pneumococcal disease (IPD) caused by PCV-10 related serotypes among vaccine-eligible children. (Poster). 33rd Annual Meeting Leipzig, Germany, May 13-16, 2015.
- ▶ Naucier P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the impact of PCV10 or PCV13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis*. 2017 ; Nov 13 ;65(11):1780-1789. doi : 10.1093/cid/cix685.
- ▶ Whitney CG, Goldblatt D, O'Brien KL. Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine : considerations for policy makers. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jan ;33 Suppl 2:S172-81. doi : 10.1097/INF.0000000000000076.
- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine : considerations for policy makes. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19 ;372(12):1114-25.
- ▶ Gisselsson-Solen M. Trends in Otitis Media Incidence After Conjugate Pneumococcal Vaccination ; A National Observational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Nov ;36(11):1027-1031
- ▶ Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005 Mar 31 ;23(19):2470-6.
- ▶ De Wals P, Amini R, Deceuninck G, Lefebvre B, Zhou Z. Avis sur le calendrier optimal de vaccination des enfants contre les infections à pneumocoque au Québec. Québec : Institut national de santé publique du Québec, 2017, 55 p. ISBN : 978-2-550-80168-9.

Vax Info 82 - fin de l'article "Pneumocoque : Une vision personnelle d'un expert"

4 - GRIPPE

Efficacité de la vaccination annuelle répétée

Un certain nombre d'études ont récemment été publiées, s'attachant aux éventuels effets négatifs d'administrations annuelles répétées du vaccin antigrippal sur la protection à long terme, l'immunité de la population et l'évolution du virus. Dans l'attente de données supplémentaires, les recommandations actuelles pour une vaccination annuelle restent pleinement en vigueur.

La vaccination annuelle contre la grippe est le moyen le plus efficace de prévenir la grippe. Comme le Conseil supérieur de la santé, de nombreux pays recommandent la vaccination annuelle contre la grippe uniquement pour les groupes à risque (1). L'État canadien de l'Ontario (depuis 2000) et les États-Unis (depuis 2010) recommandent en outre un vaccin annuel contre la grippe pour toutes les personnes à partir de l'âge de 6 mois.

Vaccination annuelle contre la grippe

La vaccination annuelle contre la grippe est nécessaire en raison

- de la dérive antigénique (drift) des virus grippaux A et B, ce qui nécessite un ajustement périodique du vaccin
- de la réduction de la protection induite par le vaccin au fil du temps (\pm 6 - 12 mois chez les répondeurs)
- de la réaction immunitaire plutôt faible des personnes appartenant aux groupes à risque. En fonction de l'âge auquel la vaccination annuelle est débutée et compte tenu de l'espérance de vie supérieure à 80 ans, une personne tout au long de sa vie peut certainement recevoir quinze doses du vaccin contre la grippe, et peut-être même des dizaines de doses. Malgré cela, les effets de nombreuses administrations annuelles du vaccin antigrippal sur la protection à long terme, l'immunité de la population et l'évolution du virus sont très mal connus.

Effets négatifs de la vaccination annuelle répétée contre la grippe

Des effets négatifs possibles de la vaccination annuelle répétée contre la grippe ont été observés pour la première fois dans un internat britannique où trois épidémies de grippe se sont produites entre 1970 et 1976. En 1970, l'essai clinique Hoskins (2) y avait débuté, au cours duquel une partie des élèves (garçons 11 à 19 ans) avaient reçu, de manière randomisée, un vaccin inactivé entier (*whole virus*) contre la grippe. L'autre groupe n'avait pas reçu de vaccin. Au cours des saisons suivantes (1971 et 1972), les mêmes élèves ont à nouveau reçu un vaccin ou aucun vaccin. Les nouveaux élèves ont été randomisés de la même manière. Pendant ces trois saisons, le vaccin contenait la souche grippale A / Hong Kong / 1/68 (H3N2).

Au cours de la première épidémie en 1972, provoquée par un virus grippal A / Angleterre / 42/72 (H3N2), aucune différence n'a été observée dans le taux d'attaque chez les garçons qui avaient reçu 1, 2 ou 3 doses de vaccin. Lors d'une autre épidémie en 1974 provoquée par le virus A / Port Chalmers / 1/73 (H3N2), le taux d'attaque avait été supérieur parmi les garçons vaccinés au cours des saisons précédentes avec le virus A / Hong Kong / 1/68 (H3N2) que parmi les élèves non vaccinés. La troisième épidémie est survenue en 1976 et était causée par un nouveau cluster antigénique de H3N2, A / Victoria / 3/75.

Les chercheurs ont comparé le taux d'attaque chez les garçons qui avaient reçu le vaccin actuel A / Port Chalmers et aucune vaccination antérieure, avec le taux de ceux qui avaient également reçu le vaccin précédent (A / Hong Kong) et de ceux qui n'avaient pas été vaccinés. Parmi les garçons qui n'avaient reçu que le vaccin A / Port Chalmers, le taux d'attaque était inférieur d'environ 30% à celui constaté chez les élèves non vaccinés. Chez les garçons qui avaient été vaccinés à la fois avec le vaccin A / Port Chalmers et les vaccins précédents A / Angleterre et A / Hong Kong, le taux d'attaque était 50 pour cent plus élevé que dans le groupe non vacciné. Le taux d'attaque cumulé au cours des trois épidémies était le même pour les élèves non-vaccinés (51%) et les garçons vaccinés selon les recommandations pour chaque épidémie (41%). Sur la base de ces résultats, les auteurs se sont interrogés sur l'utilité d'une vaccination annuelle répétée.

En raison de la préoccupation quant à l'éventuel effet négatif de la vaccination annuelle répétée sur l'efficacité de la vaccination contre la grippe et de la critique de la méthodologie de l'étude Hoskins, les *National Institutes of Health* (NIH) ont financé une étude randomisée qui a couvert cinq saisons de grippe (1983 à 1988). Cette étude (3) et une méta-analyse effectuée par la suite (4) n'ont mis en évidence aucun modèle cohérent d'efficacité réduite de la vaccination et ont conclu que la vaccination annuelle était appropriée.

La controverse sur la vaccination antigrippale annuelle répétée est restée en sommeil jusqu'à ce qu'une étude de cohorte au sein de familles, menée au cours de la saison 2010-2011, montre que l'efficacité de la vaccination était plus faible chez les sujets vaccinés précédemment (5). Depuis lors, ce phénomène a également été identifié dans plusieurs études observationnelles utilisant le modèle « test négatif » pour évaluer l'efficacité de la vaccination dans un environnement de soins. Dans le cadre de telles études, le statut vaccinal des cas d'infection grippale confirmés en laboratoire est comparé à celui des cas témoins présentant des symptômes pseudo-grippaux pour lesquels le test de laboratoire est négatif. Cette méthode est basée sur l'hypothèse que la vaccination contre la grippe n'a aucun effet sur l'étiologie des maladies liées à d'autres virus que celui de la grippe. Il a été démontré que cette approche permettait d'évaluer valablement l'efficacité des vaccins antigrippaux. (6)

Effets de la vaccination annuelle répétée contre la grippe

Une publication récente présente les résultats d'une méta-analyse d'une série d'études de haute qualité sur l'efficacité des vaccins, menées de 2010-2011 à 2014-2015 (7). Sur la base de critères de sélection stricts, 17 études ont été incluses dans la méta-analyse.

Grippe A / H3N2

L'effet de l'administration actuelle et antérieure des vaccins sur l'efficacité contre la grippe A / H3N2 pouvait être évalué dans sept études menées au cours de trois saisons, 2011-2012 (n = 2), 2012-2013 (n = 2) et 2014-2015 (n = 3). La souche vaccinale est restée inchangée au cours de deux de ces saisons (2011-2012 et 2014-2015) et il a été mis en évidence une inadéquation antigénique (*mismatch*) au cours de deux saisons. En 2012-2013, il existait une bonne correspondance entre la souche vaccinale et la souche en circulation, mais l'inadéquation résultait de mutations survenues au cours du processus de production du vaccin. En 2014-2015, il n'y avait pas de correspondance entre la souche en circulation et la souche vaccinale choisie. En général, les mesures d'efficacité étaient les plus élevées pour la vaccination pendant la saison en cours. Les résultats combinés des sept études ont montré une efficacité vaccinale de 39%, 17% et 9%, respectivement pour la vaccination pendant la seule saison en cours, la vaccination pour la saison actuelle et précédente et la vaccination seulement pour la saison précédente. Cependant, la mise en commun des données a conduit à un phénomène de dilution. Deux des trois études menées au cours de la saison 2014-2015 ont montré une efficacité vaccinale significativement inférieure chez les sujets vaccinés à la fois lors de la saison précédente et lors de la saison en cours par rapport à ceux n'ayant reçu que le vaccin de la saison en cours.

Grippe A / H1N1pdm09

Malgré l'apparition d'une nouvelle variante génétique du virus H1N1 en 2013, seul le virus grippal H1N1pdm09 (souche pandémique de 2009) a été inclus dans les vaccins au cours de la période d'étude analysée. Les chiffres d'efficacité de dix études étaient disponibles : 2010-2011 (n = 5), 2011-2012 (n = 1), 2013-2014 (n = 3) et 2014-2015 (n = 1). Plus de pays ont contribué au H1N1 qu'au H3N2 et plusieurs de ces pays (Canada, Espagne, Finlande et Royaume-Uni) ont utilisé un vaccin monovalent H1N1pdm2009 avec adjuvant AS03 au cours de la pandémie de 2009. L'effet de l'utilisation du vaccin monovalent avec adjuvant contre la grippe H1N1 sur l'étendue et la durée de la vaccination subséquente n'est pas connu. Les chiffres relatifs à l'efficacité du vaccin pour 2013-2014 proviennent uniquement de pays autres que les États-Unis et sont généralement plus élevés pour les vaccinations répétées que pour les vaccinations uniquement pendant la saison en cours. En outre, les chiffres suggèrent qu'une protection substantielle est conférée par la vaccination lors des saisons précédentes, comme le montrent les résultats combinés pour 2010-2011. Ceux-ci montrent une efficacité vaccinale de 54%, 69% et 61%, respectivement pour la vaccination pendant la seule saison en cours, la vaccination pour la saison en cours et la saison précédente et la vaccination seulement pour la saison précédente. Les études menées par le Canada et les États-Unis en 2013-2014 ont montré une efficacité vaccinale identique ou légèrement inférieure chez les personnes vaccinées à plusieurs reprises par rapport à celles vaccinées seulement au cours de la saison en cours. L'efficacité de la vaccination était encore plus faible mais toujours significative chez ceux qui avaient reçu un vaccin seulement la saison précédente.

Grippe B

L'effet de l'administration antérieure d'un vaccin sur l'efficacité contre les deux lignées d'influenza B (B / Yamagata et B / Victoria) pourrait être évalué sur la base de cinq études conduites au cours de quatre saisons, 2011-2012 (n = 1), 2012-2013 (n = 1), 2013-2014 (n = 1) et 2014-2015 (n = 2). Des données spécifiques pour B / Yamagata étaient disponibles dans les études sur quatre saisons et pour B / Victoria dans trois études sur deux saisons. Les vaccins antigrippaux quadrivalents inactivés dans lesquels les deux souches de l'influenza B ont été incluses n'ont été homologués aux États-Unis qu'en 2013. Par conséquent, au cours de la période de l'étude, on a principalement administré des vaccins trivalents dans lesquels une seule lignée grippale B était représentée. Au cours des saisons 2009-2010 à 2011-2012, la même souche B / Victoria (Brisbane / 60/2008) a été utilisée à chaque fois ; au cours des saisons 2012-2013 à 2014-2015, les vaccins contenaient B / Yamagata. Au cours des saisons 2011-2012 et 2012-2013, les deux virus B ont circulé, alors que B / Yamagata a dominé les saisons 2013-2014 et 2014-2015. L'efficacité vaccinale pour la protection contre la grippe B par les vaccinations répétées était identique ou légèrement supérieure à celle conférée par la vaccination pour la saison en cours, uniquement pour les saisons 2011-2012 et 2012-2013 où les deux lignées B ont circulé ; mais elle était inférieure pour les saisons 2013-2014 et 2014-2015 au cours de laquelle les souches de vaccin et les lignées en circulation étaient appariées (B / Yamagata) mais pas les clades (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Clade>). Après la fusion des données sur la grippe B obtenues au cours des quatre saisons, seules des différences limitées ont été notées. Les chiffres d'efficacité combinés étaient respectivement de 61%, 55% et 25% pour la vaccination pour la seule saison en cours, la vaccination pour la saison en cours et la saison précédente et la vaccination seulement pour la saison précédente. L'analyse spécifique à la souche B / Yamagata a montré une tendance similaire en 2013-2014 et 2014-2015 avec des valeurs d'efficacité plus faibles chez les sujets qui ont été vaccinés à plusieurs reprises. Il y avait trop peu d'études et de saisons pour B / Victoria.

Vaccination répétée au cours de plusieurs saisons précédentes

Après l'étude randomisée des années 1980 (3), peu d'études ont été menées sur l'effet d'une vaccination antigrippale répétée sur l'efficacité de cette vaccination.

Une vaste étude d'observation américaine (8) menée sur une période de huit saisons de grippe, basée sur l'analyse de 5.800 participants repris dans la cohorte d'étude pendant au moins cinq années consécutives, nous apprend que, pour le virus H3N2, l'efficacité d'une vaccination pendant la saison en cours était uniquement significativement plus élevée (65%, IC 95% 36-80) chez les sujets précédemment non vaccinés (participants ayant reçu le vaccin actuel mais aucun vaccin au cours des cinq années précédentes) par rapport aux sujets fréquemment vaccinés (24% ; % CI 3-41). Pour le virus grippal B également, l'efficacité était plus élevée chez les sujets non vaccinés (75%, IC 95% 50-87) que chez les participants

fréquemment vaccinés (48%, IC 95% 29-62). Une protection résiduelle contre le virus de l'influenza B a également été observée chez des sujets vaccinés fréquemment ou non vaccinés, n'ayant pas reçu le vaccin de la saison en cours.

L'effet d'une ou de plusieurs vaccinations antérieures sur l'efficacité du vaccin contre H3N2 a également été étudié pendant la saison 2014-2015 au Canada (9). L'analyse qui a uniquement évalué l'effet d'une vaccination avec le vaccin actuel (2014-2015) par rapport à la vaccination avec le vaccin actuel et le vaccin précédent (2013-2014) a montré un risque légèrement accru (efficacité négative) d'infection chez les individus qui avaient reçu le vaccin en 2013-2014 et 2014-2015, par rapport aux individus non vaccinés (efficacité vaccinale de -32%, IC 95% -75-0). Ce risque était significatif (efficacité vaccinale de -54%, IC 95% -108 à -14) chez les sujets vaccinés trois saisons consécutives (2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015) par rapport aux sujets non vaccinés.

Une étude menée en Navarre (Espagne), qui utilisait le protocole de test négatif et avait été réalisée pendant la saison 2014-2015, n'a montré aucun effet négatif de la vaccination répétée précédemment sur l'efficacité du vaccin (10).

Trois études canadiennes (11, 12, 13), qui utilisaient également le protocole de test négatif, menées de 2011-2012 à 2013-2014, ont montré que les personnes vaccinées à plusieurs reprises étaient mieux protégées que celles qui ne l'avaient jamais été, ou que les personnes qui avaient seulement reçu le vaccin monovalent H1N12009pdm en 2009.

Mécanismes immunologiques possibles

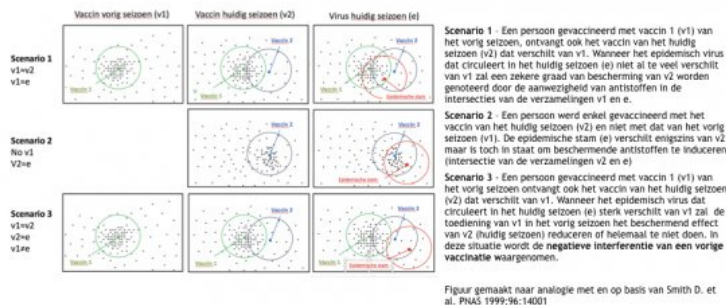
Les vaccins antigrippaux sont les seuls vaccins administrés chaque année à des millions de personnes et dont les composants sont régulièrement ajustés en raison de la variation antigénique des souches de grippe en circulation. Les effets immunologiques et protecteurs de la vaccination antigrippale annuelle répétée sont à peine connus et peuvent varier selon :

- que la même composition de vaccin est utilisée pendant deux années consécutives ou plus,
- que les souches virales en circulation subissent des modifications (fortes),
- le "paysage des anticorps" (répertoire de cellules B) qui s'est constitué au cours de la vie d'un individu sur la base des expositions à des infections naturelles et de la (des) vaccination(s), respectivement avec le virus de la grippe et les vaccins contre la grippe.

L'étude réalisée au pensionnat britannique a déjà montré qu'une infection grippale naturelle induisait une protection plus large et plus durable que la vaccination (2). Ces chercheurs ont donc fait valoir que la protection induite par le vaccin au cours d'une saison donnée pourrait entraver une meilleure protection induite par une infection naturelle, permettant ainsi à la vaccination de contribuer à un risque d'infection plus élevé au cours d'une saison ultérieure. Il est peu probable que cette hypothèse de blocage de l'infection puisse expliquer une augmentation du risque d'infection lors d'épidémies en pensionnat scolaire.

Une explication possible des phénomènes identifiés lors de l'étude Hoskins avait été présentée en 1999 sous le nom de « hypothèse de distance antigénique » (14). Ces chercheurs affirment que l'efficacité du vaccin est influencée par la similarité antigénique entre le vaccin administré au cours de la saison grippale précédente (v1) et la souche épidémique en circulation (e), représentée par (v1-e), et par la similitude antigénique entre le vaccin actuel (v2) et le vaccin administré lors de la saison précédente (v1), en résumé (v1-v2). Dans le modèle théorique, les interférences négatives et positives ont été déterminées par des processus immunitaires compétitifs :

- l'antigène v2 (le vaccin antigrippal actuel) est capturé par des anticorps dirigés contre v1 (induit par la vaccination avec v1 de la saison précédente), ce qui le rend moins efficace en tant qu'immunogène ;
- v2 stimule une réponse de la mémoire spécifique à v1 qui réagit de manière croisée avec la souche virale en circulation (e).



Le modèle informatique envisageait un scénario simple avec des vaccinations lors de deux saisons consécutives et un défi avec le virus épidémique lors de la deuxième saison. Le vaccin administré au cours de la première saison variait à des degrés divers de celui administré à la deuxième saison (v1-v2) et avec la souche virale en circulation (v1-e). Dans le modèle, différents scénarios ont ensuite été analysés dans lesquels v1 et v2 restaient identiques ou différaient et où v2 était identique ou différent de la souche épidémique. Les simulations ont examiné le résultat en quatre groupes :

- les personnes qui n'ont été vaccinées à aucune saison ;
- les individus qui ont seulement reçu v1 ;
- les individus n'ayant reçu que v2 ;
- les personnes qui ont été vaccinées au cours des deux saisons (v1 + v2).

Le modèle a montré qu'une vaccination répétée pouvait entraîner des taux d'attaque supérieurs ou inférieurs à ceux d'une vaccination unique (en saison 2), selon le lien entre le vaccin 1 et le vaccin 2 (v1-v2) d'une part, et le vaccin 1 et la souche en circulation (v1-e) d'autre part. Un taux d'attaque plus faible (interférence positive) a été noté chez les vaccinés à répétition par rapport aux vaccinés seulement lors de la saison 2 lorsque v1 était étroitement liée à la souche épidémique (e). Un taux d'attaque plus élevé (interférence négative) a été observé chez les vaccinés à plusieurs reprises lorsque la distance antigénique entre v1 et v2 était faible et que v1 était très différente de la souche en circulation (e). Cet effet était encore plus frappant lorsque v1 et v2 étaient identiques et que le taux d'attaque augmentait à mesure que la distance entre la souche vaccinale et la souche épidémique augmentait, à la fois lors d'une vaccination unique et d'une vaccination répétée.

Ce modèle théorique a été testé par rapport aux résultats de l'étude Hoskins. Il n'a pas été en mesure de prédire l'efficacité absolue du vaccin, mais il a montré une forte corrélation (r = 0,87) entre les résultats observés et l'efficacité prédite chez les personnes vaccinées à plusieurs reprises par rapport aux personnes vaccinées à une reprise. Cette hypothèse de "distance antigénique" explique également l'effet négatif de la vaccination répétée (efficacité réduite) par rapport au H3N2 de la saison 2014-2015. Le composant H3N2 n'a pas changé pendant deux saisons (v1 = v2) et il existe un décalage important avec la souche en circulation (v1-e ≠ 0).

D'autres mécanismes immunologiques ont été proposés en prolongement ou en complément de "l'hypothèse de distance antigénique". Cependant, il est clair que le phénomène d'interférence mérite une attention et devrait faire l'objet de recherches approfondies dans les années à venir.

Conclusions

- Plusieurs études observationnelles selon un modèle de test négatif suggèrent qu'une vaccination antigrippale annuelle répétée pourrait avoir un effet négatif sur la protection induite par le vaccin pendant certaines saisons. Cette interférence négative a été principalement observée pour H3N2.
- Le phénomène doit être interprété avec prudence et il est certainement trop tôt pour modifier la politique de vaccination contre la grippe sur la base de ces observations. En effet, le recul temporel est trop court, trop peu d'études ont été réalisées et l'hétérogénéité des résultats est trop grande.
- Peu d'études ont évalué l'effet de plusieurs vaccinations annuelles sur l'efficacité du vaccin, mais elles suggèrent que l'efficacité de la vaccination antigrippale pourrait être influencée par le schéma de vaccination des saisons précédentes.
- Bien que l'hypothèse de la "distance antigénique" offre un cadre théorique simplifié pour expliquer les effets d'une vaccination répétée contre la grippe, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour bien comprendre le phénomène, également dans un contexte où le vaccin antigrippal est administré pendant plus de deux saisons consécutives.

Geert Leroux-Roels, Isabel Leroux-Roels

Referenties

1. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2017.2018. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/advies%20Hoge%20Gezondheidsraad%20seizoensgriep%202017-2018.pdf> [<https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/advies%20Hoge%20Gezondheidsraad%20seizoensgriep%202017-2018.pdf>]
2. Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, et al. Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet* 1979. 1(8106):33-35 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/83475> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/83475>]
3. Keitel WA, Cate TR, Couch RB, et al. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine* 1997. 15(10):1114-1122. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269055> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269055>]
4. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM et al. The plea against annual influenza vaccination ? 'The Hoskins' Paradox' revisited. *Vaccine* 1998. 16(20) : 1929-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9796045> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9796045>]
5. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Community and the Household. *Clin Infect Dis* 2013. 56(10):1363-1369. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693492/> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3693492/>]
6. De Serres G, Skowronski DM, Wu XW, et al. The test-negative design : validity, accuracy and precision of vaccine efficacy estimates compared to the gold standard of randomised placebo-controlled clinical trials. *Euro Surveill* 2013. 18(37) : pii=20585 <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2013.18.37.20585> [<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2013.18.37.20585>]
7. Belongia EA, Skowronski DM, McLean HQ, et al. Repeated annual influenza vaccination and vaccine effectiveness : review of evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2017. 16 (7):723-736 doi.org/10.1080/14760584.2017.1334554. www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2017.1334554 [<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2017.1334554>]
8. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, et al. Influenza vaccine effectiveness in the United States during 2012-2013 : variable protection by age and virus type. *Clin Infect Dis* 2014. 59:1375-1385. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407759/ [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407759/>]
9. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. A Perfect Storm : Impact of Genomic Variation and Serial Vaccination on Low Influenza Vaccine Effectiveness During the 2014-2015 Season. *Clin Infect Dis*. 2016. 63(1) : 21-32. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901864/ [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901864/>]
10. Castilla J, Navasúés A, Fernandez-Alonso M, et al. Effectiveness of subunit influenza vaccination in the 2014-2015 season and residual effect of split vaccination in previous seasons. *Vaccine* 2016. 34(11):1350-1357. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16001171?via%3DIihub [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16001171?via%3DIihub>]
11. Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Low 2012–13 Influenza Vaccine Effectiveness Associated with Mutation in the Egg-Adapted H3N2 Vaccine Strain Not Antigenic Drift in Circulating Viruses. *PLoS ONE*. 2014. 9(3) : e92153. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965421/ [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3965421/>]
12. Skowronski DM, Janjua NZ, Sabaiduc S, et al. Influenza A/subtype and B/lineage effectiveness estimates for the 2011-2012 trivalent vaccine : cross-season and cross-lineage protection with unchanged vaccine. *J Infect Dis*. 2014. 210(1) : 126-137. <https://academic.oup.com/jid/article/210/1/126/2910564> [<https://academic.oup.com/jid/article/210/1/126/2910564>]
13. Skowronski DM, Chambers C, Sabaiduc S, et al. Integrated Sentinel Surveillance Linking Genetic, Antigenic, and Epidemiologic Monitoring of Influenza Vaccine-Virus Relatedness and Effectiveness During the 2013-2014 Influenza Season. *J Infect Dis*. 2015. 212(5) : 726-739. <https://academic.oup.com/jid/article/212/5/726/874474> [<https://academic.oup.com/jid/article/212/5/726/874474>]
14. Smith DJ, Forrest S, Ackley DH, et al. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. 96:14001-14006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24180/> [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24180/>].