



Anticorps maternels

Quelle durée de protection ?

Dès leur naissance, les nouveaux-nés sont protégés contre les maladies infectieuses par les anticorps transmis par leur mère via le placenta, et éventuellement partiellement via l'allaitement.

La quantité d'anticorps chez une femme adulte dépend du fait d'avoir contracté antérieurement dans sa vie une infection, de son état vaccinal, du temps écoulé depuis la dernière vaccination (au plus elle est éloignée, au moins il y a d'anticorps) et de l'éventuelle exposition au virus sauvage présent dans l'environnement.

L'efficacité du transport des anticorps à travers le placenta est importante. Ce transfert au fœtus débute au cours de deuxième trimestre de la grossesse, mais il est particulièrement élevé à partir de la 35^{ème} semaine. Les bébés prématurés sont donc moins bien protégés à la naissance.

La protection contre les maladies infectieuses conférée par la mère est essentielle, puisqu'un nouveau-né ne peut pas encore réagir selon le processus immunitaire adulte à un antigène infectieux. Une immunité cellulaire est bien présente, mais l'immunité humorale (la production d'anticorps) est encore immature. Cependant, la présence d'anticorps maternels peut compromettre la réponse humorale à la vaccination, plus particulièrement lorsqu'un vaccin vivant atténué est administré.

Sommaire

Anticorps maternels p. 1 - 3 ▶
Papillomavirus humain p. 4 - 5 ▶

Brève p. 5 ▶
Adjuvants p. 5 - 6 ▶
Question/Réponse p. 6 - 8 ▶

Flash sécurité p. 8 ▶

Sommaire

*Quelle durée de protection ?
Vaccination gratuite en Flandre
Inégalités sociales
HPV : protection croisée
Sécurité du squalène
Papillomavirus humain
Conservation des vaccins
Pas de lien entre thiomersal et autisme/Une rétractation peu banale*

■ Etude

En 2006, une étude de cohorte visant à étudier la cinétique des anticorps d'origine maternelle contre une série d'affections évitables par la vaccination a été réalisée chez des nourrissons. Durant cette étude, 221 femmes et 227 nouveau-nés ont été suivis pendant 13 mois. Un prélèvement de sang a été réalisé à 3 reprises chez les mères (à 36 semaines de grossesse, lors de la délivrance et 3 mois plus tard), et à 5 reprises chez les bébés (à différents moments entre la naissance et l'âge de 1 an). Les enfants prématurés étaient exclus, de même que les mères et les enfants pour lesquels l'administration d'immunoglobulines pouvait fausser les mesures. Au cours de l'étude, 21 enfants ont été perdus de vue, en raison de la pénibilité des prélèvements sanguins ou de motifs d'exclusion.

Parmi les enfants participants, 89% étaient allaités à la naissance ; la durée moyenne de l'allaitement était de 19,4 semaines. Quatre cinquième des enfants fréquentaient un milieu d'accueil, ce qui implique que cette population subissait une pression infectieuse significative.

■ La rougeole

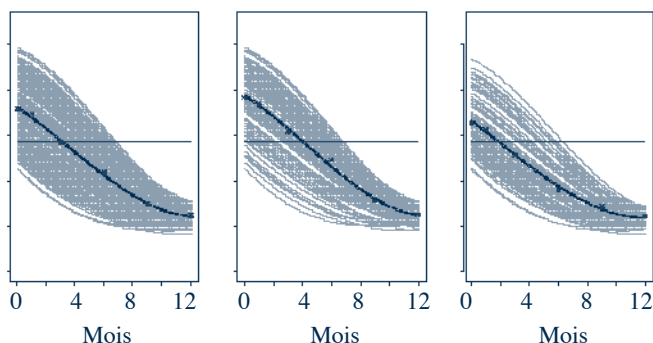
L'accent de l'étude était mis pour deux motifs sur la rougeole. La vaccination contre la rougeole a été mise en place en

1985. Pour cette raison, nous pouvons maintenant comparer deux groupes de femmes en âge de procréer : celles qui ont été vaccinées contre la rougeole et celles qui ont fait la maladie. En outre, l'élimination de la rougeole est un des objectifs poursuivis par le bureau européen de l'Organisation Mondiale de la Santé.

La vaccination contre la rougeole a diminué fortement la mortalité liée à cette infection dans le monde. Cependant, on constate dans certains pays, comme en Belgique, malgré une haute couverture vaccinale, des épidémies occasionnelles au cours desquelles des jeunes enfants sont également contaminés : aussi bien des enfants qui auraient dû être vaccinés selon le calendrier de vaccination recommandé que des enfants âgés de moins de 12 mois. Actuellement, la première dose du vaccin rougeole - rubéole - oreillons (RRO) est donnée à 12 mois et la seconde entre 10 et 13 ans.

Parmi les femmes enceintes au troisième trimestre incluses dans l'étude, un taux protecteur d'anticorps antirougeoleux n'a pas pu être retrouvé chez 8% de celles qui avaient fait la maladie et 26% des mères vaccinées. Les taux

Figure 1



Diminution au cours du temps des anticorps contre la rougeole.

1er graphique: tous les enfants

2ème graphique: les enfants de mères naturellement infectées

3ème graphique: les enfants de mères vaccinées.

La ligne horizontale est la valeur «cut-off (300mUI/ml) et la courbe foncée est la valeur moyenne à différents moments.

d'anticorps étaient significativement différents dans les deux groupes : les femmes ayant contracté la maladie avaient clairement plus d'anticorps que les femmes vaccinées.

Le niveau des anticorps chez les femmes durant leur 36^{ème} semaine de grossesse déterminait presque entièrement le moment auquel les nouveau-nés perdaient leur immunité passive. A tout moment, les titres d'anticorps étaient plus bas chez les bébés de mères vaccinées que chez ceux de mères ayant eu la rougeole. En moyenne, l'ensemble des enfants perdaient leur protection maternelle à 2,61 mois. Chez les enfants de mères ayant eu la rougeole, ce chiffre était en moyenne de 3,78 mois et chez ceux de mères vaccinées de 0,97 mois. Nonante-cinq pourcents de tous les enfants n'avaient plus de protection à l'âge de 6 mois (voir figure 1). Les autres paramètres, comme l'allaitement, le poids à la naissance, le niveau d'éducation de la mère, la naissance ou non par césarienne ou le type de soins infantiles, n'ont pas d'influence sur la durée de l'immunité passive des nouveau-nés.

Rubéole

Dans notre pays, à partir de 1977, toutes les écolières ont reçu entre 12

et 16 ans un vaccin contre la rubéole, puis depuis 1985, un vaccin combiné RRO. Depuis 1990, le vaccin RRO est administré aux garçons et filles à 15 mois. Depuis 1995, une deuxième dose est administrée entre 10 et 13 ans.

Toutes les femmes reprises dans l'étude mentionnaient qu'elles avaient été vaccinées contre la rubéole. Néanmoins,

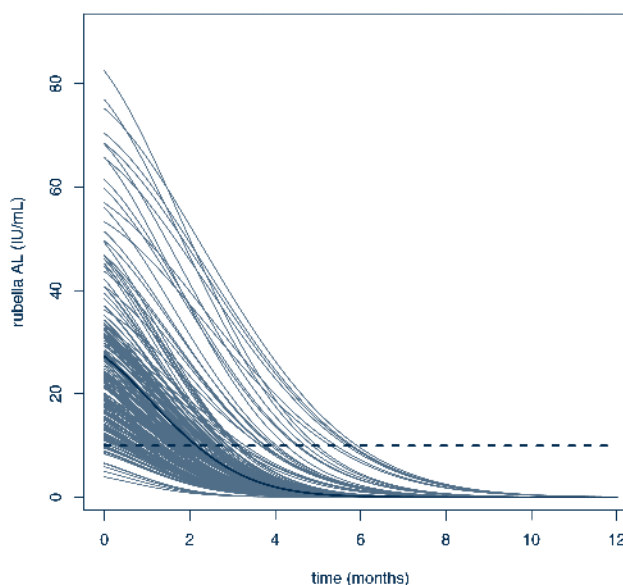
2,7% de cette population de femmes n'était pas protégée ; il est difficile de déterminer si ces personnes sont des non répondants à la vaccination ou si elles n'ont pas été atteintes pour une raison quelconque par le programme de vaccination. Dans chaque cas, il reste donc important que le médecin généraliste ou gynécologue vérifie le taux d'anticorps chez les femmes ayant un désir de grossesse ou enceintes, et lorsque c'est nécessaire administre un vaccin : selon les cas, soit moyennant un mois de contraception, soit dans le post-partum.

Chez les enfants, on constate également une perte rapide au fil du temps des anticorps maternels : entre l'âge de 3 et de 6 mois, la protection disparaît totalement. La durée moyenne de présence des anticorps maternels contre la rubéole était de 2,1 mois (voir figure 2).

Varicelle

Deux pourcents des femmes incluses dans l'étude n'avaient pas d'anticorps contre la varicelle (voir figure 3).

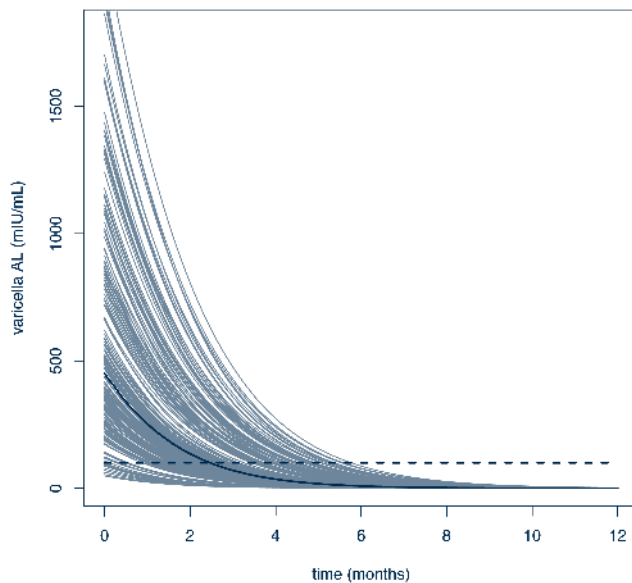
Figure 2



Diminution au cours du temps des anticorps contre la rubéole.

La ligne pointillée est la valeur «cut-off» (10 UI/ml) et la courbe foncée est la valeur moyenne à différents moments.

Figure 3



Diminution au cours du temps des anticorps contre la varicelle. La ligne pointillée est la valeur "cut-off" (100 mUI/ml) et la courbe foncée est la valeur moyenne à différents moments.

Que faire face à une jeune femme vaccinée ne présentant pas d'anticorps antirougeoleux détectables ?

Les échecs de vaccination après administration de deux doses de vaccin contre la rougeole sont rares, mais peuvent se rencontrer. Les anticorps peuvent aussi descendre au fil des années jusqu'à des niveaux inférieurs au seuil de détection des tests de laboratoire. Lorsqu'une femme a reçu comme recommandé deux doses de vaccins RRO, une vaccination supplémentaire contre la rougeole (-rubéole-oreillons) n'est pas recommandée. En cas de désir de grossesse, il faudra informer cette jeune femme qu'elle n'est peut-être pas protégée. Un voyage vers des pays où la rougeole reste endémique sera déconseillé pendant la grossesse.

*Leuridan Elke, Van Damme Pierre
Centre for the Evaluation of*

Vaccination, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp

Une cinétique similaire a été observée pour les anticorps maternels contre la varicelle. La durée moyenne de la présence des anticorps maternels était de 2,4 mois. Après l'âge de 6 mois, 8 % des enfants (17/224) ont contracté la varicelle, ce qui est un signe supplémentaire de la perte de protection.

Conclusion

La conclusion générale que l'on peut tirer des résultats obtenus chez les mères est que les femmes ayant fait la rougeole ont des taux significativement plus élevés d'anticorps que les femmes vaccinées. Par conséquent, les enfants de ces femmes naturellement infectées ont également des taux significativement plus élevés à la naissance. Néanmoins, les taux d'anticorps chutent chez tous les enfants assez rapidement. Il est important de réaliser qu'à brève échéance, aucune jeune mère n'aura plus d'antécédents de rougeole.

En outre, il faut rester attentif aux femmes en âge de concevoir qui n'ont pas d'anticorps antirubéoleux.

Les nouveau-nés perdent de toute

façon très vite les anticorps d'origine maternelle et il y a donc une fenêtre de susceptibilité à ces maladies, jusqu'à la vaccination RRO à l'âge de 1 an.

Vacciner plus tôt ?

Faut-il pour autant vacciner les bébés plus tôt ? Les vaccins vivants atténués exigent une certaine maturité du système immunitaire de l'enfant. En dessous de l'âge de 6 mois, la réponse humorale est insuffisante pour générer une réponse protectrice adéquate. Dans certaines études, un vaccin est administré à l'âge de 6 mois et une dose de rappel à 12-15 mois. Les enfants réagissent particulièrement bien au rappel puisque la première dose éveille une réponse cellulaire (5-8).

Les résultats de ces études immunologiques combinés à ceux de l'étude présentée dans cet article donnent une base solide pour administrer le vaccin RRO précocement à un enfant de moins d'un an qui court un risque d'infection, par exemple en raison d'une épidémie ou d'un voyage vers une région endémique pour ces maladies.

1. Leuridan E, Van Damme P. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine* 2007;25(34):6296-304.
2. Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001;19(25-26):3331-3346.
3. Leuridan E, HN, Hutse V, Ieven M., Aerts M., Van Damme P. Early Waning of Maternal Measles Antibodies in the Era of Global Measles Vaccination. *BMJ* 2010(340):c1626.
4. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Aerts M, Van Damme P. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants. *Vaccine*. 2010 Jun 15. [Epub ahead of print]
5. Gans H, Yasukawa L, Rinki M, DeHovitz R, Forghani B, Beeler J, et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *J Infect Dis* 2001;184(7):817-26.
6. Kumar ML, Johnson CE, Chui LW, Whitwell JK, Staehle B, Nalin D. Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers. *Vaccine* 1998;16(20):2047-2051.
7. Siegrist CA, Barrios C, Martinez X, Brandt C, Berney M, Cordova M, et al. Influence of maternal antibodies on vaccine responses: inhibition of antibody but not T cell responses allows successful early prime-boost strategies in mice. *Eur.J.Immunol.* 1998;28(12):4138-4148.
8. Blomqvist GAM, Lovgren-Bengtsson K, Morein B. Influence of maternal immunity on antibody and T-cell response in mice. *Vaccine* 2003;21(17-18):2022-2031.

Papillomavirus humain

Vaccination gratuite en Flandre

Depuis cette année scolaire 2010, la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) est gratuite dans l'enseignement secondaire de la Communauté flamande.

Cette mesure s'applique aux filles fréquentant la 1^{ère} année secondaire ou âgées de 12 ans (nées en 1998), qui peuvent être vaccinées gratuitement contre le papillomavirus humain.

La vaccination est particulièrement efficace pour les jeunes filles et les femmes qui n'ont pas encore rencontré le virus. Puisque la contamination est possible dès les premiers contacts sexuels, la vaccination doit être débutée aussitôt que possible.

La vaccination complète comporte 3 injections intramusculaires (deltoïde) durant l'année scolaire. Elles peuvent être administrées par la médecine scolaire ou par le médecin traitant. Dans ce dernier cas, le coût de la consultation doit être payé.

La gratuité de la vaccination en Communauté française n'est actuellement pas à l'ordre du jour et les médecins n'ont pas accès à cette possibilité. A Bruxelles, l'accès aux vaccins est possible uniquement via la médecine scolaire dépendant de la Communauté flamande.

Le vaccin mis gratuitement à disposition des vaccinateurs en Flandre est le Gardasil®. Le Gardasil® protège contre les types 16 et 18, oncogènes, mais également contre les types 6 et 11, responsables de 90% des condylomes acuminés. Le vaccin Gardasil® existe sous deux formes: une ampoule d'injection préremplie livrée avec deux aiguilles munie d'un capuchon de sécurité et une ampoule injectable sans système de sécurité.

Pour la vaccination des filles plus âgées, le vaccin doit être acheté en pharmacie.

Les deux vaccins disponibles (Cervarix® et Gardasil®) sont partiellement remboursés par l'INAMI (coût 10,80 euro par dose pour un assuré ordinaire et 7,10 euros pour un assuré OMNIO), pour les filles âgées de 12 à 18 ans. Les jeunes filles plus âgées, mais ayant reçu une première dose avant leur 19^{ème} anniversaire, bénéficient également de ce remboursement. Le médecin prescripteur doit communiquer les informations complémentaires nécessaires sur la prescription. Pour l'obtention du remboursement des 2^{ème} et 3^{ème} doses, la date de la vaccination précédente doit être certifiée.

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre le papillomavirus humain aux femmes suivantes :

- les filles de 10 à 13 ans (vaccination de cohorte)

- les adolescentes et jeunes femmes de 14 à 26 ans qui n'ont pas encore eu de contacts sexuels.

Pour les adolescentes et jeunes femmes de 14 à 26 ans qui ont déjà eu des contacts sexuels, le médecin doit évaluer l'indication de la vaccination, en concertation avec sa patiente. L'anamnèse quant au comportement sexuel (nombre de partenaires notamment) n'est pas fiable pour évaluer le risque d'une infection antérieure à HPV ; une éventuelle décision de vacciner doit aller de pair avec l'information que la protection contre le cancer du col n'est pas garantie par une vaccination. Vu le manque de données sur l'efficacité de ces vaccins chez les hommes de cette tranche d'âge, le CSS ne se prononce pas actuellement quant à la vaccination des adolescents et des jeunes adultes masculins.

En Flandre, les vaccinations peuvent être enregistrées par les médecins dans Vaccinnet. Il est préférable que les données de vaccination soient systématiquement enregistrées, comme le recommande le CSS.

La vaccination complète suit, selon la notice, les schémas suivants:

- pour le Cervarix®: 3 doses à 0, 1 et 6 mois

- pour le Gardasil®: 3 doses à 0, 2 et 6 mois; l'intervalle entre la dose 1 et 2 doit être de minimum 1 mois et l'intervalle entre la dose 2 et la dose 3 de minimum 3 mois.

Les vaccins contre l'HPV peuvent éventuellement être administrés au même moment que les vaccinations contre l'hépatite B, contre le tétanos-diphthérie-coqueluche, associées ou non à la poliomyélite (donc pas simultanément à la vaccination RRO en raison du manque de données disponibles).

Il n'y a pas de données connues sur l'utilisation de schémas mêlant les deux vaccins commercialisés. Lorsqu'un schéma est initié avec un vaccin, la vaccination doit préférentiellement être poursuivie avec le même vaccin. Si le schéma a débuté avec le Cervarix®, la vaccination doit être complétée avec ce même vaccin, bien qu'il ne soit pas gratuit.

Puisque ces vaccins ne protègent pas contre tous les types d'HPV, il faut maintenir les autres mesures de prévention. La pratique d'un frottis cervical de dépistage, dès l'âge de 25 ans, est recommandée tous les 3 ans. Des rapports sexuels protégés sont aussi importants comme protection contre l'HPV et les autres infections sexuelles transmissibles. Le préservatif n'offre cependant pas une garantie absolue vis-à-vis de la contamination par l'HPV.

Plus d'informations sur www.zorg-en-gezondheid.be

Inégalités sociales

Un programme de vaccination organisé réduit les inégalités sociales de santé.

Selon des estimations récentes, plus de 300 femmes décèdent chaque année en Belgique des suites d'un cancer du col. Environ 70% de ces cancers sont liés à une infection préalable par un papillomavirus de type 16 et/ou 18. Des vaccins sont disponibles pour protéger de ces virus. La vaccination est

la plus efficace chez les femmes qui n'ont pas encore rencontré ces types de virus: elle est donc recommandée par le Conseil Supérieur de la Santé entre 10 et 13 ans.

Une vaccination complète avec trois doses de vaccin revient à environ 390 euros par patiente. L'INAMI rembourse plus de 90% de ce coût et la charge financière pour la patiente est de 31,80 euros pour les 3 doses (21,30 euros pour une patiente OMNIO).

Jusqu'à présent, en Flandre (c'est toujours le cas en Communauté française), la vaccination contre l'HPV n'était pas proposée dans le cadre d'un programme organisé, mais bien sur base volontaire via le médecin généraliste ou le pédiatre.

Les jeunes filles de milieux sociaux moins favorisés étaient moins souvent vaccinées que leurs pairs issus de milieux plus favorisés. Ce constat a été communiqué par les chercheurs du *Centrum voor Sociaal Beleid* et le Centre d'évaluation des vaccinations de l'Université d'Anvers, sur base des données de la Mutualité Chrétienne. En Flandre, 55% environ des 127.000 membres féminins nés entre 1989 et 1996 ont reçu au moins une dose de vaccin contre l'HPV. Ce pourcentage s'est fortement accru depuis novembre 2007, lorsque le remboursement d'une partie importante du coût du vaccin a été pris en charge l'INAMI.

Les chercheurs ont voulu savoir si le contexte social jouait un rôle sur la vaccination. Seules 34% des filles bénéficiant d'un remboursement majoré (OMNIO) ont reçu au moins une dose du vaccin remboursé. Parmi les filles reprises en assuré ordinaire, ce pourcentage est sensiblement plus élevé (56%).

Le lien avec le dépistage du cancer du col est également étonnant. Les filles dont la mère pratique le dépistage du cancer du col ont une chance significativement accrue d'être vaccinées contre l'HPV. Ainsi, 45% des filles dont la mère n'a pas pratiqué de dépistage par

frottis ont initié une vaccination, contre 59% des filles dont la mère a fait un dépistage par frottis durant la même période (mesurée entre 2007 et 2009).

La conclusion des chercheurs est dès lors évidente : **le facteur social joue un rôle clairement négatif lorsque la vaccination et le dépistage doivent dépendre de l'initiative de la femme.** Cette situation interpelle sur le plan de la justice sociale, mais a également des conséquences sur l'efficacité des efforts de prévention. En effet, bien que les femmes de milieux sociaux défavorisés aient un risque accru de cancer du col, elles ne sont pas suffisamment atteintes dans ce système par le screening et la vaccination. Si une autorité décide de rembourser la vaccination contre l'HPV, il est essentiel que cette vaccination soit organisée systématiquement, par exemple via la médecine scolaire ou les médecins généralistes et pédiatres.

Brève

HPV : nouvelles données de protection croisée.

Les vaccins Cervarix® et Gardasil® ont obtenu des autorités européennes (EMA) l'autorisation de modifier leur notice respective. En effet, les études en cours ont montré une protection partielle obtenue par les deux vaccins contre l'HPV de type 31 (outre la protection déjà établie contre les HPV oncogènes de type 16 et 18).

En outre, une efficacité vaccinale a aussi été démontrée pour le Cervarix®, mais seulement vis-à-vis de l'infection persistant 6 mois et liée aux HPV 33 et 45. Il a également été démontré que l'infection persistante durant au moins 6 mois est un marqueur de substitution pertinent du cancer du col de l'utérus.

Les types 31, 33 et 45 sont, après les 16 et 18, les causes les plus importantes de cancer du col de l'utérus. Les types 16 et 18 sont responsables d'environ 70% des cancers du col survenant dans notre pays, pour 10% attribués aux types 31, 33 et 45.

Adjuvants

Sécurité du squalène

Durant l'année 2009, des controverses ont éclaté sur la présence d'adjuvants dans certains vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1) 2009, et plus particulièrement quant à leur profil de sécurité. Bien que les vaccins contre la grippe commercialisés en 2010 ne comportent pas d'adjuvants, il est utile de revenir sur cette controverse afin d'éviter des malentendus.

Pourquoi les vaccins contre la grippe de cette année ne comporte-t-il pas d'adjuvants ?

Deux raisons sont évoquées.

Les producteurs de vaccins ont disposé, contrairement à l'année dernière, de suffisamment d'antigènes et de temps pour la fabrication des vaccins.

Une autre raison importante est qu'il n'y a pas actuellement suffisamment d'études montrant la sécurité et l'efficacité de vaccins trivalents adjuvantés. Le vaccin pandémique utilisé l'année dernière était, rappelons-le, un vaccin monovalent.

■ Les adjuvants

Les adjuvants sont des substances qui sont ajoutées depuis déjà longtemps, de manière très sûre, aux vaccins pour améliorer la réponse immunitaire aux antigènes vaccinaux. Les adjuvants les plus connus et les plus utilisés sont les sels d'aluminium (Al(OH)₃ et Al₃(PO₄)₂). Les sels d'aluminium n'améliorant pas la réponse immunitaire aux vaccins contre la grippe saisonnière, ces vaccins ne contiennent habituellement pas d'adjuvants, mais bien une quantité élevée d'antigènes. Un vaccin contre la grippe saisonnière contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des trois souches qui le composent : A(H1N1), A(H3N2) et B. La production d'une dose de vaccin contre la grippe saisonnière nécessite un œuf de poule.

L'offre d'œufs de poule embryonnés limite la production annuelle de vaccins contre la grippe à environ 600 millions de doses pour la planète. Pour cette raison, on développe pour les prochaines années des méthodes alternatives pour cultiver le virus de la grippe (culture sur cellules) et des techniques pour utiliser une moindre quantité d'antigènes tout en éveillant une réponse immunitaire protectrice.

La plupart des vaccins contre la grippe pandémique utilisés l'année dernière contenaient un adjuvant de type émulsion huile/eau (h/e). Ces vaccins semblaient non seulement induire une réponse immunitaire accrue (taux d'anticorps accru), mais aussi améliorer la qualité des anticorps produits. Les expérimentations *in vitro* et *in vivo* montraient que les vaccins adjuvés h/e induisaient plus de protections croisées que les vaccins non adjuvés. Cette caractéristique est particulièrement importante quand la souche sélectionnée pour le vaccin diffère des virus circulants.

Les adjuvants h/e contiennent du squalène en phase huileuse, 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.

Certains vaccins contiennent outre le squalène un deuxième produit huileux, en l'occurrence du DL- α -tocophérol (vitamine E) qui améliore également la qualité de la réponse immunitaire.

■ Sécurité

Le suivi assuré par l'European Medicines Agency (EMA) montre que le nombre d'effets indésirables enregistrés avec les vaccins monovalents pandémiques qui comportaient un adjuvant est similaire à celui rencontré avec les vaccins traditionnels trivalents contre la grippe saisonnière. En 2010, l'EMA a publié un avis stipulant que les adjuvants peuvent non seulement être utilisés dans des circonstances exceptionnelles comme une pandémie, mais aussi à l'avenir dans les vaccins habituels. Actuellement, il n'y a cependant pas encore de vaccin contre la grippe trivalent adjuvé sur le marché. L'EMA base sa recommandation sur les résultats des études cliniques et non cliniques et sur les données de surveillance recueillies depuis la commercialisation de ces vaccins, et sur le fait que depuis septembre 2009, plus de 40 millions de doses de vaccin monovalent contre la grippe pandémique ont été administrées.

Pour plus d'informations :

www.ema.europa.eu/influenza/updates.html
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/08/WC500095870.pdf

Question/Réponse

■ Papillomavirus humain

Une femme sexuellement active peut-elle bénéficier d'une vaccination contre l'HPV ?

Pouvons-nous vacciner une femme qui a déjà une lésion de bas, voire de haut grade dans l'espoir que cette femme puisse éliminer le virus ?

Cette 2^{ème} question contient en réalité deux interrogations : d'une part, vacciner une femme porteuse d'une lésion du col a-t-il un sens, et d'autre part, cette vaccination peut-elle éliminer l'infection en cours ?

• **On peut vacciner une femme qui a une lésion du col liée à une contamination par un type de papillomavirus humain (HPV).**

Une infection persistante du col de l'utérus par un ou plusieurs des 15 types d'HPV oncogènes est la cause du cancer du col utérin. En Belgique, ce cancer est le 4^{ème} en fréquence chez les femmes, après le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon. Les HPV de types 16 et 18 sont responsables d'au moins 70% des cancers du col utérin. Une contamination par ces types induit le risque le plus élevé d'évolution maligne ultérieure. Le développement des deux vaccins contre l'HPV (le vaccin Cervarix® contre les HPV 16 et 18, adjuvé par ASO₄, et le vaccin Gardasil® contre les HPV 6, 11, 16 et 18) a ouvert la voie à la prévention primaire de ce cancer, complémentaire à la prévention secondaire par frottis du col.

Lorsqu'une femme est infectée par un des autres types d'HPV oncogènes, la vaccination est certainement conseillée.

Dans le cas d'une infection actuelle avec un des 2 types d'HPV vaccinaux, la protection contre l'autre type reste complète. Par ailleurs, on doit également tenir compte de la protection croisée, contre d'autres types d'HPV oncogènes, démontrée après vaccination contre l'HPV. Il n'est pas utile de pratiquer un test HPV avant une vaccination. Le risque d'une infection combinée par les HPV 16 et 18 est en effet très faible. La réaction en anticorps et la mémoire cellulaire induites par la vaccination pourront ultérieurement mieux protéger l'individu que l'immunité naturelle. En effet, il est prouvé, par l'étude des groupes placebo inclus dans les essais de vaccins, que les femmes qui ont fait une infection à HPV (DNA négatives, séropositives) peuvent être à nouveau infectées par le même type d'HPV et développer des lésions précancéreuses, ce qui n'arrive pas chez des femmes vaccinées contre l'HPV. L'immunité naturelle contre l'HPV est donc insuffisante.

En outre, les données épidémiologiques issues des grands essais cliniques avec les deux vaccins disponibles ont montré que

la plupart des femmes sexuellement actives peuvent encore être protégées par une vaccination contre l'HPV,

parce qu'elles ne sont pas encore entrées en contact avec les HPV types 16 et 18. Moins de 0,5% des femmes sexuellement actives âgées de 15 à 25 ans incluses dans les études étaient contaminées au moment de la vaccination par les 2 types d'HPV 16 et 18, et en conséquence ne retireraient aucune protection de la vaccination. Environ 80% des femmes de 15-17 ans et 70% des 18-25 ans n'avaient aucun signe pour une infection active ou ancienne (DNA négatives et séronégatives) par les HPV 16 et 18.

Des avantages supplémentaires sont que les femmes vaccinées contre l'HPV sont moins souvent référées pour une coloscopie en raison d'une cytologie anormale et subissent aussi moins de biopsies du col et de conisations. Ceci évite non seulement du stress, des frais et de l'inconfort, mais réduit également le risque d'un accouchement prématuré lié à une conisation dans le contexte d'une grossesse. Il y a des indications issues des essais vaccinaux que les femmes qui subissent une conisation après vaccination contre l'HPV, courent moins de risque de récurrence d'une pathologie cervicale, mais aussi vaginale et vulvaire liées à l'HPV.

Le groupe cible des programmes de vaccination généralisés à l'échelle de la population est constitué par les filles préadolescentes, avant le premier contact sexuel. Mais la protection individuelle contre l'infection à HPV par la vaccination est également importante pour les filles plus âgées et les femmes. Il y a donc suffisamment d'arguments pour ne pas seulement réserver les vaccins contre l'HPV aux jeunes filles avant leur premier contact sexuel. La plupart des pays européens, l'Australie, le Canada et les Etats-Unis ont formulé des recommandations nationales pour la vaccination contre l'HPV.

Dans ces pays, la vaccination de rattrapage des femmes jusqu'à 26 ans est également recommandée et implantée. Les deux vaccins sont, entre 24 et 45 ans, également sûrs, suffisamment immunogènes et cliniquement efficaces

pour éviter les infections persistantes à HPV et les lésions précancéreuses consécutives.

Les vaccins contre l'HPV peuvent donc certainement être conseillés à toutes les femmes qui sont exposées par contacts sexuels à l'HPV et également aux femmes ayant une pathologie liée au papillomavirus humain. Il faut noter que ces vaccins n'ont pas d'effets thérapeutiques et que le dépistage par frottis reste nécessaire après la vaccination, puisque les vaccins actuels, en dépit de la protection croisée, ne protègent pas contre tous les HPV oncogènes. On conseille actuellement la même procédure de dépistage aux femmes, qu'elles soient ou non vaccinées, conformément aux recommandations nationales et européennes.

• En réponse à la deuxième interrogation, il faut souligner que **les vaccins contre l'HPV n'ont aucun effet thérapeutique sur une infection à HPV (DNA positive, séronégative ou séropositive) ou sur des lésions préexistantes.**

Dr Willy Poppe

*Diensthoofd Gynaecologie, UZ
Gasthuisberg Leuven*

Références :

1. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and pre-cancer caused by vaccine and non-vaccine types (PATRICIA): final analysis of a double blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-314.
2. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.
3. EMEA. Cervarix summary of product characteristics EMEA/H/C/721III/17-11. Available at: <http://ec.europa/health/documents/community-register/html/h419.htm>. Accessed 15 september 2010.
4. EMEA. Gardasil summary of product characteristics EMEA/H/C/703/II/26. Available at: <http://ec.europa/health/documents/community-register/html/h357.htm#ProcList>. Accessed 15 september 2010.
5. Munoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-1957.

Quelle est la durée de la protection conférée par le vaccin contre l'HPV? Un rappel est-il nécessaire?

On ne peut encore répondre à la question de la durée de protection suite à une vaccination contre l'HPV. Pour recueillir les données nécessaires, des études de suivi de groupes de jeunes filles et de femmes vaccinées sont menées actuellement, pour mesurer l'évolution des taux d'anticorps au fil des années.

Pour rappel, la même question sur la durée de protection était posée lors de la mise sur le marché du vaccin contre l'hépatite A et du vaccin contre l'hépatite B. Nous sommes maintenant à plus de 20 années de suivi pour le vaccin contre l'hépatite B et la réponse s'oriente vers une protection à vie; cependant, un suivi supplémentaire doit encore être réalisé pour pouvoir l'affirmer définitivement. La situation est identique pour les vaccins contre l'hépatite A et contre l'HPV. On ne peut évidemment attendre d'obtenir l'information de la durée de protection avant de mettre un vaccin sûr et efficace sur le marché: ce n'est éthiquement pas défendable.

Dr Pierre Van Damme - UZ Antwerpen

Conservation des vaccins

Au début de l'été, une patiente se présente au cabinet pour effectuer le rappel de vaccin contre le tétanos. Elle signale à tout hasard que le vaccin TEDIVAX Pro Adulto™ est resté presque 4 heures hors du frigo. Peut-on l'injecter?

La règle d'or de la conservation des vaccins est simple: maintenir la chaîne du froid avec une température comprise entre +2°C et +8°C, de la production au moment de l'administration.

Il arrive cependant souvent que des vaccins soient soumis à des ruptures plus ou moins brèves de la chaîne du froid. En ce qui concerne le vaccin dT (diph-

térie-tétanos pour adulte), la notice du médicament précise seulement, au paragraphe consacré aux précautions particulières de conservation: «le vaccin doit être conservé au réfrigérateur (2° à 8°C). Ne pas congeler. Eliminer le vaccin s'il a été congelé.»

En effet, les vaccins adsorbés sur un adjuvant à base d'aluminium (notamment vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite A, l'hépatite B) sont irrémédiablement dégradés par un séjour d'une heure à une température inférieure à 0,5°C. En cas de congélation, la dégradation est immédiate, par précipitation. Dans ces circonstances, ces vaccins ne doivent pas être administrés, même après décongélation.

Le maintien à une température ambiante d'un vaccin antitétanique doit être le plus limité possible. Cependant, d'après *Vaccines (fifth edition Stanley A. Plotkin et al)*, ce vaccin ne se dégrade que progressivement et peut supporter une exposition à température ambiante (\pm 20°C) pendant des semaines: il n'y a pas de réduction substantielle de l'efficacité du vaccin sauf si la température excède 45°C. Lorsque la température excède 60°C, l'anatoxine est détruite en 3 à 5 heures.

La réponse à la question doit donc être nuancée. Si le vaccin a été exposé pendant 4 heures au soleil, par exemple derrière le pare-brise d'une voiture, on peut émettre de sérieux doutes quant à la préservation de son efficacité. Par contre, si le vaccin a été transporté pendant 4 heures dans le sac de la patiente, il n'y a guère de risque que la température ait atteint 60°C et on peut raisonnablement considérer qu'il peut être injecté.

Enfin, rappelons que les vaccins ne doivent pas être préparés à l'avance.

Flash sécurité

Pas de lien entre thiomersal et autisme

Bien que les vaccins pédiatriques destinés aux nourrissons et actuellement repris dans le programme de vaccination

des Communautés ne comportent plus de thiomersal, certaines controverses persistent.

Un article récent publié dans le renommé *Pediatrics* revient sur cette controverse. L'article concerne une étude cas contrôle incluant 256 enfants atteints d'autisme ou de désordres associés et 752 enfants en bonne santé. Les auteurs confirment que les enfants autistes n'ont pas été exposés plus souvent, durant la période prénatale ou tôt dans la vie, que les enfants en bonne santé, à des vaccins ou des préparations d'immunoglobulines contenant du thiomersal.

Référence :
Pediatrics 2010 ;126 : 656-664

Une rétractation peu banale

Le *Lancet* publiait en 1998 un article de Wakefield et de 11 co-auteurs, évoquant une relation possible entre la vaccination RRO entre l'autisme. Cet article a fait couler beaucoup d'encre, plus particulièrement dans les pays anglo-saxons. Le doute dans les esprits, tant des professionnels que du public, a entravé une vaccination optimale des nourrissons contre la rougeole.

Dans son numéro du 6 février 2010, le *Lancet* publiait une rétractation de la publication, se basant sur le jugement émis par l'*UK General Medical Council's Fitness to Practise Panel*. Voici un extrait du résumé de cet article : *it has become clear that several elements of the 1998 paper by Wakefield et al are incorrect, contrary to the findings of an earlier investigation. In particular, the claims in the original paper that children were "consecutively referred" and that investigations were "approved" by the local ethics committee have been proven to be false. Therefore we fully retract this paper from the published record.*

Rappelons en outre qu'une décennie de recherches complémentaires n'a jamais permis de confirmer un lien de causalité entre vaccination RRO et autisme.

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.

Vous souhaitez à l'avenir recevoir votre numéro de Vax Info uniquement par mail (sous format PDF) ?
Adressez votre demande « Vax Info par mail » à impact.sante@skynet.be en mentionnant votre nom, votre prénom et votre adresse postale.