



Vaccinologie

Rev Med Suisse 2005; 1: 79-82

C.-A. Siegrist

Pr Claire-Anne Siegrist
Directrice du Département
de pédiatrie
Centre de vaccinologie
et d'immunologie néonatale
Université de Genève
CMU
1, rue Michel-Servet, 1211 Genève 4
Claire-Anne.Siegrist@medecine.
unige.ch

Vaccinology update 2004

In 2004, the most important changes have been the necessity of adapting our vaccine strategies to the persistent risk of measles in Switzerland (infant immunization, catch-up until 40 years of age) and a better identification of those at high risk of infectious disease complications. This includes a first definition of those at high risk of complications from chickenpox, to which adolescents and young adults without a positive history of chickenpox will be added in 2005. Certain «old vaccines» have been replaced by novel formulations. And new clinical studies have again contributed to provide the data needed to meet the expectations of some worried patients. What did not change in 2004? The Internet address allowing physicians to send any question related to vaccination: www.infovac.ch

En 2004, l'actualité a attiré l'attention sur les stratégies rendues nécessaires par la persistance du risque de rougeole en Suisse (vaccination des tout-petits, rattrapage jusqu'à 40 ans) et l'élargissement des groupes à risques élevés de complications lors de certaines infections. En particulier, les risques de complications liées à la varicelle ont conduit à une première définition des groupes à risques, auxquels viennent s'ajouter dès 2005 les adolescents et jeunes adultes sans anamnèse de varicelle. Certains «vieux» vaccins ont disparu, de nouvelles formulations sont devenues disponibles. Et de nouvelles études de sécurité vaccinale ont, encore une fois, apporté leur contribution en permettant de mieux répondre aux inquiétudes de certains patients. Ce qui n'a pas changé en 2004? L'adresse Internet à retenir pour toute question médicale liée à la vaccination: www.infovac.ch

INTRODUCTION

Après quelques années calmes, l'actualité vaccinologique est en mouvement perpétuel. Il ne se passe guère de semaine sans qu'une nouvelle information ne devienne disponible et soit susceptible d'intéresser, de près ou de loin, les médecins de Suisse. Pour cet article d'actualités, j'ai choisi de rassembler les informations les plus pratiques, celles qu'il est utile

d'avoir sous la main dans son cabinet, celles que distribue InfoVac, chaque mois, à plus de 2400 médecins en Suisse.

NOUVEAUTÉS DU CÔTÉ DES AUTORITÉS DE SANTÉ

Nouveautés du **Plan de vaccination suisse 2004**, mis à jour en chaque début d'année¹ et publié comme supplément dans le Bulletin de l'OFSP:

Début de vaccination rougeole-oreillons-rubéole: depuis quel âge?

Les nourrissons prématurés (perte rapide des anticorps maternels) ou à risques accrus d'exposition à la rougeole (crèche, voyage, épidémie, etc.) peuvent être vaccinés dès l'âge de neuf mois, voire de six mois en cas de contagie direct. La deuxième dose doit alors être donnée entre douze et quinze mois, mais une troisième dose n'est plus nécessaire au vu des études récentes.²⁻⁴

Rattrapage de vaccination rougeole-oreillons-rubéole: jusqu'à quel âge?

Le risque persistant de rougeole en Suisse (épidémie en 2003 et flambées en 2004) conduit à recommander un rattrapage vaccinal de deux doses (intervalle minimum un mois) pour toute personne non vaccinée de moins de 30 ans, et d'au minimum une dose entre 30 et 40 ans. Au-dessus de 40 ans, le risque de ne pas être déjà immun devient faible.

Vers un meilleur contrôle de la coqueluche?

La persistance de la coqueluche chez les grands enfants, les adolescents et les adultes nécessite un effort de rattrapage pour que chacun reçoive cinq doses



de vaccin coqueluche, si possible avant l'âge de 16 ans. Les vaccins disponibles sont les vaccins dTpa (Boostrix® dTpa, GSK) et dTpa-IPV (Boostrix Polio®, GSK). Ils permettent de prolonger l'immunité induite dans l'enfance, en évitant de tousser pendant des semaines, et de diminuer le réservoir de sujets non immuns permettant la circulation de *Bordetella Pertussis*. Il est probable, bien que non formellement démontré, que cela diminue le risque de transmission aux nourrissons les plus à risques.

Nouvelles indications à la vaccination contre les pneumocoques?

Les caisses-maladie prennent en charge depuis le 1^{er} janvier 2004 la vaccination contre les pneumocoques pour les patients avec implants cochléaires ou avec une malformation de la base du crâne,⁵ dont le risque de méningite bactérienne est accru. Le schéma de vaccination est le même que pour les autres groupes à risques élevés d'infection invasive à pneumocoques et dépend de l'âge des patients. Pour l'essentiel : avant cinq ans, vaccin conjugué heptavalent Prevenar® (nombre de doses selon âge) suivi dès l'âge de deux ans d'un vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax®); après cinq ans, vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax®) – éventuellement suivi d'un vaccin conjugué chez les patients non répondeurs aux polysaccharides.

La vaccination contre les pneumocoques (quatre doses de vaccin conjugué heptavalent Prevenar®) est également remboursée depuis 2004 pour les nourrissons prématurés (<32^e semaine) ou nés < 1500 g,⁵ dont le risque d'infection invasive est 6-9 fois plus élevé que celui des enfants nés à terme. La quatrième dose de vaccin peut être donnée à douze mois avec le ROR. Un rattrapage vaccinal est indiqué pour les anciens prématurés âgés de moins de deux ans.

La vaccination généralisée des adolescents contre l'hépatite B en Suisse est-elle efficace?

Cette vaccination a débuté entre 1998 et 2000 (73% en 1999) selon les cantons. Souvent (62%) administrée au moins en partie par les services de santé scolaire, le type de promotion, la classe cible et le schéma vaccinal (2 ou 3 doses) varient considérablement d'un canton à l'autre.⁶ La couverture vaccinale en fin de scolarité varie ainsi entre 7% (!) et 88% (médiane 52%). Malgré ce taux de vaccination encore relativement bas, l'incidence des hépatites B aiguës déclarées à l'OFSP a déjà diminué de 84% (de 4,6 à 0,7/100 000) dans la tranche d'âge des 15 à 19 ans entre 1999 et 2002, contre seulement 20% dans la population générale (de 2,8 à 2,3/100 000). Ces résultats montrent l'efficacité de la vaccination des adolescents⁶ et devraient encourager les médecins et les cantons à maintenir ou augmenter leurs efforts.

Vaccination contre l'hépatite B avant l'adolescence?

Bien que la vaccination contre l'hépatite B continue à s'adresser prioritairement aux adolescents, la difficulté à les atteindre dans les cantons sans vaccination en milieu scolaire et la disponibilité des vaccins hexavalents con-

duisent de plus en plus de pédiatres à offrir aux parents le choix d'inclure l'hépatite B dans les vaccins des nourrissons. Depuis 2004, cette possibilité est indiquée dans le Plan suisse de vaccination. N'y figure pas la possibilité, pourtant attrayante aux yeux de beaucoup, d'une vaccination combinée hépatite A et hépatite B (deux doses de vaccin Twinrix® (GSK) entre 1 et 15 ans, trois doses après 15 ans) : celle-ci n'est effectivement pas prise en charge par les caisses-maladie.

Vaccination des sujets à risques élevés de varicelle : quelles indications?

Le plus souvent d'évolution bénigne chez l'enfant bien portant, bien que de graves complications puissent parfois survenir, la varicelle représente un risque certain pour les patients présentant un déficit de leur immunité cellulaire (tableau 1).

Dès janvier 2005, les jeunes de 11-15 ans n'ayant pas d'anamnèse de varicelle seront ajoutés en tête de liste des recommandations de vaccination, le rattrapage vaccinal étant recommandé pour les jeunes adultes (<40 ans) sans anamnèse de varicelle (en particulier les femmes souhaitant avoir des enfants), dans l'espoir de prévenir la varicelle de l'adulte et son cortège de complications.⁷ Cette nouvelle recommandation tient compte des données épidémiologiques suisses : estimation de 2800 cas/an après 16 ans, avec un risque d'hospitalisation seize fois supérieur (un patient sur 50 cas de varicelle), un risque de décès quarante fois plus élevé (un décès sur 3100 cas de varicelle), sans compter les varicelles en cours de grossesse (estimées à au moins une trentaine par an en Suisse).

La vaccination contre la varicelle peut être proposée d'emblée (la souche vaccinale étant immédiatement neutralisée en présence d'anticorps préexistants) ou après vérification de la sérologie (IgG varicelle), au choix des patients. Elle comprend deux doses (vaccin Varilrix® (GSK) –

Tableau 1. Indications à la vaccination contre la varicelle

* En cas d'anamnèse incertaine ou négative, une sérologie IgG peut être obtenue.

- Jeunes de 11 à 15 ans n'ayant pas d'anamnèse de varicelle*
- Rattrapage vaccinal chez les jeunes et les jeunes adultes (<40 ans) n'ayant pas d'anamnèse de varicelle*, en particulier chez les femmes souhaitant avoir des enfants
- Sujets non immuns (sérologie IgG négative) présentant un risque élevé de complications :
 - Personnes souffrant d'une leucémie ou de cancer (vaccination pendant une rémission)
 - Personnes avant une thérapie immunosuppressive ou transplantation d'organe
 - Enfants avec infection à VIH avant immunodéficience (CD4 >750/ml < 1 an, >500/ml entre 1 et 5 ans, >200/ml >5 ans)
 - Enfants souffrant d'un eczéma atopique grave
- Personnes non immunes en contact étroit avec les patients sus-mentionnés (frères et sœurs, parents)
- Personnel médical et soignant non immun (en particulier dans les services de gynécologie-obstétrique, pédiatrie, oncologie, soins intensifs ou personnes s'occupant de patients souffrant d'une immunodéficience)



une seule dose étant suffisante pour les enfants sains < 11 ans) données à un intervalle minimum de quatre semaines. La vaccination peut être donnée en même temps (mais à un autre site) que tout autre vaccin. Si une vaccination rougeole-oreillons-rubéole est également nécessaire (rattrapage chez les jeunes adultes!), les deux vaccins doivent être donnés en même temps ou bien à un intervalle minimum de quatre semaines (effet antiviral du premier vaccin empêchant la «prise» du second).

NOUVEAUTÉS DU CÔTÉ DES FORMULATIONS VACCINALES

Quels nouveaux vaccins pour les rappels diphtérie, tétanos, coqueluche ou polio des adultes ?

De nombreux changements sont survenus cette année dans les formulations disponibles pour les rappels de l'adulte. Pour les adolescents ou jeunes adultes n'ayant pas encore eu cinq doses de vaccin contre la coqueluche et contre la poliomyélite, un vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-polio (Boostrix-polio® (GSK)) permet maintenant d'éviter une injection séparée de vaccin contre la polio. Ce vaccin combiné a ainsi rejoint le Boostrix® dTpa (GSK) dans les vaccins particulièrement appréciés des praticiens. Pour les adultes plus âgés, ou déjà à jour pour leurs vaccinations coqueluche et polio, il existe maintenant deux vaccins diphtérie-tétanos-polio (Revaxis® (Pro Vaccine) et Td-Virelon® (Berna Biotech)) et deux vaccins diphtérie-tétanos (Ditanrix® (GSK) et Anatoxal® DiTe N (Berna Biotech)) sans thiomersal. Un vaccin monovalent Anatoxal® Te N sans thiomersal est également disponible, mais à charge des patients puisqu'il ne fait pas partie des vaccins recommandés. Le vaccin poliomyélique (Berna Biotech) ayant été retiré, il a été remplacé par un autre vaccin monovalent contre la poliomyélite (Poliorix® (GSK)).

Quels changements dans les vaccins diphtérie, tétanos, coqueluche ou polio destinés aux enfants ?

L'essor des vaccins combinés permettant de diminuer le nombre d'injections, sans diminution d'efficacité ni augmentation des effets indésirables, a considérablement accru la demande de vaccins combinés diphtérie-tétanos destinés aux jeunes enfants dont les parents refusent la vaccination contre la coqueluche. Le vaccin DiTe Mérielux Enfants® a ainsi été retiré du marché depuis septembre 2004. Une procédure d'importation temporaire du vaccin DT-Vax® a heureusement permis de trouver une solution, au moins temporaire.

Comment faire une vaccination contre la rubéole en l'absence de vaccin rubéole ?

Le vaccin contre la rubéole Rubeaten® (Berna Biotech) est en rupture de stock au moins jusqu'à fin 2004. En l'absence d'autres vaccins rubéole monovalent en Suisse, nous ne pouvons que recommander l'utilisation des vaccins trivalents rougeole-oreillons-rubéole, en rappelant que la présence d'une immunité antérieure éventuelle contre rougeole et/ou oreillons ne représente pas une contre-indication vaccinale : des anticorps éventuellement préexistants

neutraliseraient immédiatement les souches vaccinales correspondantes, annulant du même coup tout risque d'effet indésirable. Un concept clé pas toujours facile à communiquer aux patients souhaitant une vaccination à minima.

Nouvelles formulations vaccinales contre l'hépatite B ?

Une formulation sans thiomersal du vaccin Gen H-B-Vax® contre l'hépatite B a été enregistrée sous le nom HBVAXPRO® (5 µg et 10 µg, Pro Vaccine). Mis à part leur contenu en thiomersal, ces vaccins sont identiques et peuvent être utilisés selon les mêmes schémas. En particulier, les jeunes de 11-15 ans peuvent recevoir deux doses de HBVAXPRO® 10 µg. Rappelons que l'Engerix® (GSK) était déjà sans thiomersal, seul le vaccin Hprecomb® en contenant encore (Berna Biotech). FSME-Immun® Junior (0,25 ml, Baxter) est maintenant disponible pour la vaccination des enfants et des jeunes (jusqu'à 16 ans) contre l'encéphalite verno-estivale.

Quoi de neuf du côté de la vaccination contre la rage ?

Le retrait de certains lots du Vaccin Rage Mérielux® a été rendu nécessaire au printemps 2004 en raison d'une possible contamination. Heureusement, aucune complication due à une éventuelle contamination de ces lots n'a été rapportée à travers le monde. Il s'en est suivi une rupture de stock prolongée (été 2005 ?) du vaccin Mérielux, heureusement palliée par l'introduction d'un vaccin PCEC (Purified Chick – Embryo Cell) Rabipur® (Chiron-Behring) introduit en Suisse par Berna Biotech avant son enregistrement définitif (octobre 2004). Tous les vaccins contre la rage étant considérés comme ayant une antigénicité similaire, une vaccination commencée avec une formulation peut heureusement être poursuivie avec une autre.

Comment savoir si un vaccin est disponible en Suisse ?

Swissmedic met à disposition deux listes de produits, mises à jour tous les deux mois sur leur site Internet:⁸ ceux autorisés en Suisse et ceux bénéficiant d'une autorisation de durée limitée. Attention : la liste contient aussi des préparations qui sont autorisées mais ne sont pas en vente : vérifier la disponibilité réelle dans l'avant-dernière colonne !

NOUVEAUTÉS DU CÔTÉ DES QUESTIONS DE SÉCURITÉ VACCINALE

Quel est le profil de sécurité des vaccins que nous utilisons ?

Les vaccins coqueluche acellulaires, introduits dès 1996 sur la promesse d'une meilleure tolérance, répondent aux attentes : au Canada, les hospitalisations pour convulsions fébriles ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité ont diminué de 79% et 60%, respectivement.⁹ Autre complication redoutée : l'anaphylaxie, dont un article récent souligne la rareté : 0,65 cas/million de doses (IC 95% 0,21-1,53), aucun n'étant fatal.¹⁰ Bien que très faible, ce risque implique que toute vaccination (école, etc.) soit faite avec le matériel (adrénaline) nécessaire à sa prise en charge.



Aluminium, mercure: quoi de neuf?

Une méta-analyse récente des effets indésirables observés après administration de vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche contenant – ou non – de l'aluminium¹¹ conclut que les vaccins contenant de l'aluminium induisent plus fréquemment érythème et induration locale chez les jeunes enfants (OR 1,87 (95% IC 1,57-2,24)), mais moins de réactions systémiques (fièvre, etc.) (OR 0,21 (95% IC 0,15-0,28)) – probablement grâce au relargage progressif des antigènes. La fréquence des malaises, convulsions, pleurs ou cris persistants était aussi basse dans les deux cohortes. Les auteurs concluent que les sels d'aluminium ne causent ni complications sérieuses ni séquelles permanentes. En accord avec l'avis rendu par le Comité scientifique pour la sécurité des vaccins de l'OMS en décembre 2003, le Conseil scientifique de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a conclu «qu'aucun syndrome clinique spécifique n'est retrouvé associé à la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant à base d'aluminium».¹² Ce Conseil scientifique considère qu'il n'y a pas à remettre en cause la balance bénéfico-risque des vaccins à base d'aluminium et ne recommande pas, à ce jour, la réalisation de nouvelles études épidémiologiques sur cette question.¹²

Sur le front «mercure et troubles du développement», les experts de l'Institute of Medicine ayant revu toutes les études cliniques et épidémiologiques disponibles concluent que «ni le thiomersal en tant que conservateur dans les vaccins ni le vaccin rougeole-oreillons-rubéole ne sont associés avec la survenue de l'autisme».¹³ Les hypothèses suggérant que les mécanismes par lesquels un vaccin ROR ou du thiomersal pourraient déclencher un autisme sont exclusivement théoriques et non soutenues par les données disponibles. Les recherches quant à la cause de l'autisme devraient être dirigées vers d'autres pistes suggérées par les données actuelles et offrant plus de perspectives de résultats».

Faut-il reparler du risque de sclérose en plaques après vaccination contre l'hépatite B?

Le rôle éventuel de la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue de sclérose en plaques (SEP) a été réévoqué en France à la suite de la publication à mi-septembre d'une étude¹⁴ ravivant les questions soulevées il y a bientôt dix ans. Cette étude rétrospective cas-contrôle basée sur un registre anglais de patients adultes est la première (et la seule) étude à conclure à un risque statistiquement significativement plus élevé (risque relatif 3,1, IC 95 1,6-6,3) de SEP chez les adultes vaccinés contre l'hépatite B. Elle a donc défrayé la chronique, même si ses conclusions sont fragiles. L'analyse par les experts du Comité consultatif mondial de l'OMS pour la sécurité des vaccins¹⁵ et ceux du CDC¹⁶ a effectivement conclu: 1) que les conclusions de l'étude ne dépendent que de onze cas de SEP chez des patients vaccinés contre l'hépatite B, un échantillon suffisamment petit pour qu'une erreur de classification minimale suffise à faire basculer de l'autre côté de la signification statistique; 2) que cette étude représente un sous-groupe particulier de la population adulte (un très faible pourcentage des patients contrôles étant vacciné contre l'hépatite B) dont il n'est pas certain qu'il soit représentatif de la population générale; 3) que la plausibilité des résultats est questionnée par l'observation que le risque ne serait mesurable que plus d'un an après vaccination (1-3 ans), un intervalle de temps difficilement compatible avec la notion d'un déclenchement non spécifique par la vaccination et en diffèrent avec les données de pharmacovigilance françaises qui avaient motivé cette étude. Pour ceux qui souhaitent en savoir plus, une analyse détaillée est disponible.¹⁵ Ni les auteurs de l'article ni ceux de l'éditorial qui l'accompagne, ne concluent ainsi à la remise en question de la sécurité de la vaccination contre l'hépatite B. Ce qui n'a pas empêché cette étude, passée inaperçue aux Etats-Unis et en Angleterre, de faire la une des médias en France... et quelques titres en Suisse romande. ■

Bibliographie

- 1 Supplément VIII (Etat Janvier 2004), Classeur «Maladies Infectieuses – Diagnostic et Prévention». http://www.bag.admin.ch/infekt/publ/supplementa/f/suppl8_impfpl.pdf
- 2 Ceyhan M, Kanra G, Erdem G, Kanra B. Immunogenicity and efficacy of one dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine at twelve months of age as compared to monovalent measles vaccination at nine months followed by MMR revaccination at fifteen months of age. *Vaccine* 2001; 19: 4473-8.
- 3 Gans H, Yasukawa L, Rinki M, et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *J Infect Dis* 2001; 184: 817-26.
- 4 Klinge J, Lugauer S, Korn K, Heining U, Stehr K. Comparison of immunogenicity and reactogenicity of a measles, mumps and rubella (MMR) vaccine in German children vaccinated at 9-11, 12-14 or 15-17 months of age. *Vaccine* 2000; 18: 3134-40.
- 5 Office fédéral de la santé publique. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans: compléments aux recommandations parues en 2001. *Bull* 2003; N°35: 599-601.
- 6 ** www.bag.admin.ch/infekt/publ/wissenschaft/d/hepb_poster.pdf
- 7 ** Vaccination contre la varicelle. Recommandations de la Commission suisse pour les vaccinations et de l'Office fédéral de la santé publique. *Bulletin* 45/04 (1.1.2004), Office fédéral de la santé publique, 846-8.
- 8 http://www.swissmedic.ch/fr/fach/overall.asp?theme=0.00085.00003&theme_id=939
- 9 Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S; Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program-Active (IMPACT). Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: A report from IMPACT. *Pediatrics* 2003; 112: e348.
- 10 Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Vaccine Safety Datalink Team. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-20.
- 11 * Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: Systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 84-90.
- 12 <http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/myofasci/aviscs.pdf>
- 13 <http://books.nap.edu/catalog/10997.html>
- 14 Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology* 2004; 63: 838-42.
- 15 http://www.who.int/vaccine_safety/en/
- 16 http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/hbv_ms.pdf