

**VACCINATIONS : LES NOUVEAUTES****Dr J. Gaudelus**

Chef de service de Pédiatrie (Hôpital Jean Verdier Bondy)

Séance du 27 février 2003

1. LE CALENDRIER VACCINAL

Le calendrier vaccinal se trouve dans le « Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire » (BEH) puisqu'il est l'émanation des pensées profondes du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHP) qui lui-même a écouté les recommandations du Comité Technique des Vaccinations national (CTV).

Dès le premier mois	BCG : Si milieu à risque Obligatoire pour l'entrée en collectivité
A partir de 2 mois	Hépatite B : 1 ^{ère} et 2 ^{ème} injection à 1 mois d'intervalle ddé à 5 µg/ml DTCP-Hib : 1 ^{ère} , 2 ^{ème} , 3 ^{ème} injection à 1 mois d'intervalle ou DTaCP-Hib
A partir de 12 mois	Hépatite B : 3 ^{ème} injection (5 à 12 mois après la 2 ^{ème} injection) ROR : 1 ^{ère} dose
16 - 18 mois	DTCP-Hib : 1 ^{er} rappel ou DTaCP-Hib
Entre 3 et 6 ans	ROR : 2 ^{ème} dose BCG : obligatoire pour l'entrée en collectivité
6 ans	DTP : 2 ^{ème} rappel ROR : enfants non encore vaccinés ou n'ayant reçu qu'une dose
11 - 13 ans	ROR : rattrapage Hépatite B : schéma 3 injections pour les non vaccinés Epreuve tuberculinique DTP : 3 ^{ème} rappel Coqueluche : 2 ^{ème} rappel
16 - 18 ans	DTP : 4 ^{ème} rappel Rubéole : pour les jeunes femmes non vaccinées
A partir de 18 ans	Rubéole : pour les femmes non vaccinées en âge de procréer Hépatite B : pour les sujets à risque dosé 10 µg/ml Tétanos-Polio : tous les 10 ans Diphthérie : recommandé pour les voyageurs en zone d'épidémie Obligatoire pour les professionnels de santé
A partir de 65 ans	Grippe : tous les ans

Le tableau ci-dessus n'apporte pas de modifications par rapport à ce qui était connu depuis la fin des années 90.

Des nouveautés concernant les vaccinations n'apparaissent pas sur le tableau et en particulier à 4 niveaux :

- ▶ Le changement de la politique vaccinale pour le BCG
- ▶ Un progrès avait été fait avec la mise à disposition du vaccin pentavalent (DTCP-Hib et DTaCP-Hib). L'intégration de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B est réalisée, mais des problèmes restent à régler en particulier celui de son remboursement.
- ▶ Le vaccin antipneumococique (ne figurant pas sur le tableau ci-dessus) apporte des progrès certains. Cependant les recommandations du CSHP apparaissent d'une grande complexité.
- ▶ Le CSHP avait toujours pris pour des raisons d'efficacité le vaccin anticoquelucheux à germe entier. En 2001 il a autorisé de faire un vaccin acellulaire en primo vaccination.

2. BCG : ACTUALITES

Le BCG date de 1924

La vaccination par le BCG est régie en France par des textes de Loi :

- ▶ Il est obligatoire avant l'âge de 6 ans et avant l'entrée en collectivité (école maternelle, crèche, assistante maternelle).
- ▶ Le contrôle tuberculique doit être effectué entre 3 et 12 mois après le vaccin.
 - Quand le contrôle est positif, aucun autre contrôle n'est stipulé par la Loi avant l'âge de 11-13 ans.
 - Quand le contrôle est négatif, on doit revacciner et l'on a satisfait aux obligations légales que si l'on a vacciné deux fois par voie intra-dermique.

Cette politique vaccinale coûte 751 Millions de Francs / an.

2.1. La politique vaccinale du BCG en France doit-elle être revue ?

La réponse dépend de trois éléments :

- ▶ Le risque d'infection tuberculeuse n'est pas évaluable en France du fait du pourcentage élevé de sujets tuberculino-positifs. Le taux de sujet vaccinés par le BCG en France se situe à 97%. Il existe des modélisations mathématiques qui permettent d'évaluer le risque. Il serait de 0,02 %.
- ▶ La tolérance du vaccin. Le BCG est bien toléré, les accidents étant exceptionnels. Faire une ulcération est normale ; elle correspond à un afflux de lymphocytes responsable de la nécrose et est un signe que l'organisme a intégré l'antigène. Les déficits généralisés sont très exceptionnels (< à 1 cas / un million). Une étude française a montré qu'ils étaient dus à un déficit portant soit sur le caryotype 12, soit sur l'interféron. Une étude française en 1994 a montré qu'ils étaient dus à un déficit immunitaire portant soit sur la caryotine 12, soit sur l'interféron g, soit sur les récepteurs de ces 2 cytokines.
- ▶ L'efficacité du BCG. On est arrivé à un consensus à partir de 2 méta-analyses consistant à prendre les articles et à les additionner les uns aux autres à la condition qu'ils soient méthodologiquement corrects et qu'ils aient la même méthodologie.
 - Dans les formes graves (méningites et miliaires), le BCG est efficace chez l'enfant de l'ordre de 75 - 80 %.
 - Dans les formes pulmonaires et toutes formes confondues, le BCG est efficace dans 50 - 60 % pendant 10 à 15 ans.

Des études purement françaises :

- Institut Pasteur de Lille de 1973 : protection pendant 20 ans pour les formes extra-pulmonaires de 85 %, pour les formes pulmonaires de 50 %.
- Enquête française sur les méningites tuberculeuses : protection de 91 % chez des enfants de moins de 5 ans.

Si on mettait actuellement le produit sur le marché, il n'y aurait pas un fabricant qui prendrait le risque de le commercialiser. Il y a dans le monde des centaines d'équipes qui travaillent à découvrir un autre vaccin contre la tuberculose, et pour l'instant il n'y en a pas de nouveau.

Ces dernières années on a établi le génome du BK et du BCG. On espère par comparaison des deux génomes trouver des fragments qui correspondent, et responsables soit de l'atténuation soit de la virulence ; et à partir de là bâtir un vaccin plus efficace.

2.2. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2000

L'incidence (nouveaux cas par an) est en France de **11,1 par 100 000 habitants avec une stagnation depuis 1998.**

L'étude de cette incidence de la tuberculose existe en France depuis 1960 :

- ▶ Une baisse continue de l'incidence de 7 % par an jusque dans les années 80
- ▶ Pendant la décennie 80, l'incidence stagne
- ▶ De 1990 à 93, l'incidence augmente, rapportée à 2 facteurs : le SIDA devenant responsable de 1/3 des cas de tuberculose, et la crise économique.

L'enseignement de cette constatation et le contrôle des sujets à risque ont permis une baisse pour arriver depuis 1998 à une stagnation de l'incidence actuellement de 11,5 /100 000 h.

Ce chiffre recouvre, en fait, une grande inégalité de répartition suivant les régions de France. Sur les 22 régions :

- ▶ 21 ont une incidence de tuberculose inférieure à 10/100 000 h
- ▶ L'Ile de France à un taux nettement supérieur se situant autour de 26/100 000 h. A l'intérieur de l'Ile de France, 2 départements arrivent en tête :
 - Paris en 2000 : 50/100 000 habitants
 - Seine Saint Denis : l'incidence est passée de 1996 à 2000 de 50 à 37,5/100 000 h. Ce résultat dont est fier ce département a été obtenu par une réorganisation de la prise en charge des cas de tuberculose et de leur entourage (avec des taux de couverture vaccinale de 97 %).

2.3. Avec une telle épidémiologie la vaccination est-elle encore utile ?

2.3.1. La réponse :

Elle a été donnée déjà en 1995 par l'O.M.S. :

« Chez les sujets vaccinés par le BCG, la revaccination n'est pas recommandée et aucun résultat scientifique a confirmé l'utilité de cette pratique. Les revaccinations multiples ne sont jamais indiquées ».

A l'Institut de Veille Sanitaire, une reprise de l'évaluation (suivant un modèle mathématique) d'une revaccination, à la condition qu'elle soit efficace, a montré qu'elle permettrait d'éviter 1 méningite et 20 cas de tuberculose. Comme la vaccination BCG n'offre pas une efficacité certaine, la décision actuelle est celle de l'arrêt de la revaccination.

« Il convient de mettre fin à la pratique qui consiste à fonder la décision de revacciner un sujet par le BCG sur la réaction tuberculique ».

2.3.2. L'intérêt du contrôle tuberculique

Il est nul.

La France était encore le seul pays à le faire. Il n'existe aucune corrélation entre la positivité des réactions et la protection vis-à-vis de la maladie

En 1990, la Finlande, qui était dans des conditions épidémiologiques semblables (15,4/100 000 h) à celles de la France, a arrêté la revaccination et avec 10 ans de recul il n'y a pas de cas supplémentaires

2.3.3. Les conclusions actuelles : elles sont claires...

- ▶ On ne vaccinera qu'une fois
- ▶ On arrête le contrôle tuberculique systématique

2.4. Est-on en France dans les conditions d'arrêt de toutes vaccinations par le BCG

Avec les chiffres actuels en Ile de France, il ne faut pas arrêter la vaccination

Il existe grand risque d'augmentation des méningites tuberculeuses de l'enfant.

- ▶ En Allemagne, dans les années 1975 la vaccination a été arrêtée alors que le taux de risque d'infection tuberculeuse était de 0,03. Dans les 3 ans qui ont suivi, 52 méningites tuberculeuses ont été répertoriées.

En France, il y a moins de 5 à 8 méningites par an de méningites tuberculeuses de l'enfant. L'Union de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires a édicté des règles pour pouvoir arrêter la vaccination. Elles sont les suivantes :

- ▶ **Avoir un système de notification efficace** : par la déclaration obligatoire.
 - La France le possède. Ce n'est pas un système parfait :**
 - Ses performances s'améliorent : 70 % des cas seraient déclarés actuellement.
 - Etabli par des médecins d'adultes, ne sont déclarées que les tuberculoses-maladie mises sous au moins trois antituberculeux
 - Les tuberculoses de l'enfant sont court-circuitées et ne sont pris en compte que vers l'âge de 2 ans. Il a été demandé à la Direction Générale de la Santé de pouvoir sur les nouvelles déclarations faire état des infections tuberculeuses de l'enfant c'est-à-dire d'un simple virage positif de la réaction tuberculinique. L'enfant se contamine toujours à partir d'un adulte. Ce serait un bon élément pour évaluer la contagiosité d'une population. **La tuberculose de l'enfant représente 5,5 % de la totalité des tuberculoses du pays.**
- ▶ **Avoir un taux annuel moyen de frottis positifs inférieur à 5 pour 100 000 hab.** Cette recherche de BK au microscope sur frottis de crachats sans attendre la culture ne concerne que l'adulte. Pour en voir il faut en excréter au moins 106 par millilitre et plutôt 108 ou 109. **Actuellement en France depuis 1997, on est à ce taux de 5, mais il serait souhaitable d'être en dessous.**
- ▶ **Avoir un taux annuel moyen de méningites tuberculeuses de l'enfant de moins de 5 ans inférieur à 1 pour 10 millions** pendant les 5 années précédentes. **Actuellement en France on est depuis 1995 en dessous du taux requis de méningites tuberculeuses de l'enfant.**
- ▶ **Avoir un risque annuel de l'infection tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans inférieur à 1** pour un million d'habitant. **Actuellement le risque est de 0,02.**

2.5. Qu'apportent les tests tuberculiniques ?

L'intradermoréaction à la tuberculine est le seul test qui peut donner une orientation :

Intradermoréaction à la tuberculine	
Inférieure à 5 mm	Négative Une ID négative n'élimine jamais la tuberculose.
Entre 5 et 10 mm	Soit une vaccination par le BCG Soit un infection à mycobactérie atypique.
Entre 10 et 15 mm	Rarement secondaire à une vaccination par le BCG Beaucoup plus souvent une tuberculose mais également autre chose.
Supérieure à 15 mm	Doit être considérée comme une tuberculose.

Il faut tenir compte de l'ancienneté du BCG. Plus de 10 ans, il faut considérer la situation comme s'il n'y avait pas eu de BCG.

En ce qui concerne l'efficacité du BCG en fonction du mode de vaccination, il n'y a pas d'études comparant un groupe vacciné par voie ID à un groupe vacciné par micropuncture. Ce qui a été fait c'est de contrôler la réaction tuberculinique post-vaccinale avec les 2 méthodes. La vaccination par voie intradermique apporte en moyenne une réaction tuberculinique plus importante que celle effectuée par Monovax®.

Les enfants sont vaccinés à plus de 80 % par le Monovax®.

2.6. Classification de la tuberculose

2.6.1. On distingue :

- ▶ **La tuberculose-infection** où il n'existe aucun signe clinique, radiologique et une bactériologie négative
- ▶ **La tuberculose-maladie** où il existe des signes cliniques et/ou radiologiques, et/ou bactériologiques

2.6.2. Chez l'adulte

Le risque de passer de la tuberculose infection à la tuberculose maladie est de 5 à 10%, la moitié dans les 2 ans qui suivent et l'autre moitié dans le reste de leur vie.

Les médecins d'adultes ont choisi de ne pas traiter la tuberculose infection car le risque de faire une tuberculose-maladie est faible et de ne traiter que ceux qui passeront à la tuberculose maladie et seulement à ce moment-là.

Les médecins d'adultes se posent actuellement la question de traiter la tuberculose-infection. Ils cherchent des critères pour savoir ceux qui sont infectés récemment. Dans les situations d'immuno-dépression (par exemple certains traitements) les sujets ayant une tuberculose- infection doivent être traités comme une tuberculose-maladie.

2.6.3. Chez l'enfant

Les pédiatres refusent absolument d'appliquer cette règle. Le risque de passer de l'infection à la maladie chez l'enfant est beaucoup plus important :

- ▶ **Chez les enfants de moins d'un an, il est de 42%** et ce sont eux qui font des milliers et des milliers de méningites.
- ▶ Chez l'enfant entre 1 à 5 ans, il est de 25%.
- ▶ Chez les jeunes adolescents, il est de 15% et ceux-ci peuvent faire des formes rapidement évolutives. Parmi la population pédiatrique ce sont eux qui peuvent présenter des cavernes.

3. LES VACCINS HEXAVALENTS

3.1. Pourquoi ?

C'est une chance dans un pays d'avoir des combinaisons vaccinales. Aux USA, un enfant peut recevoir jusqu'à cinq injections lors d'une même séance vaccinale.

En France, les pentavalents (DTCP-Hib) sont utilisés depuis 10 ans. En y rajoutant le vaccin de l'hépatite B on est en train de passer au vaccin hexavalent.

Les vaccins polyvalents présentent plusieurs intérêts :

- ▶ Réduire le nombre d'injections
 - **Avec les vaccins monovalents, l'enfant bien vacciné de 18 mois reçoit 27 injections**
 - Avec les pentavalents, il n'en reçoit que 9
 - Avec les hexavalents, on arrivera à 6 injections
- ▶ Simplifier le calendrier vaccinal
- ▶ Permettre l'introduction de nouveaux antigènes
- ▶ Augmenter le taux de couverture vaccinale

3.2. Composition des vaccins hexavalents

Ils sont actuellement au nombre de deux :

- ▶ **L'Hexavac®** de Sanofi-Pasteur-MSD comporte
 - l'anatoxinediphthérique,
 - l'anatoxine tétanique,
 - les virus polio inactivés de type 1, 2 et 3,
 - des antigènes purifiés de *Bordetia pertussis* : l'anatoxine pertussique et l'hémagglutinine filamenteuse (il n'y aura pas d'hexavalent à germe entier de Bordetia type Pentacoq®)
 - l'antigène recombinant du virus de l'hépatite B à dose de 5 µg fabriqué à partir de culture de levures
 - le polyside de l'*Hémophilus influenzae* type b conjugué à l'anatoxine tétanique
- ▶ **L'Informix Hexa®** de GSK est de même composition, sauf 2 différences
 - Un antigène de plus en ce qui concerne la coqueluche : la perfortine
 - Un antigène 2 fois plus dosé vis à vis de l'hépatite B (10 µg)

3.2. L'interaction des différents composants

Chaque fois que l'on introduit un nouvel antigène, il faut vérifier que son adjonction ne modifie pas les autres ni rien au niveau de la tolérance, de l'immunogénicité et de l'efficacité.

La comparaison des effets d'un vaccin coquelucheux acellulaire par rapport au vaccin cellulaire montre :

Critères	Cellulaire versus acellulaire
Tolérance	Acellulaire ++++ (locale et générale)
Immunogénicité	Acellulaire ++++
Efficacité	Cellulaire coqueluche meilleur de 5 à 10%

C'est la raison pour laquelle le Comité Technique de Vaccination a jusque-là toujours recommandé lors de la primo vaccination d'utiliser les vaccins de coqueluche à germe entier.

Cette constatation concernant la coqueluche a-t-elle une grande importance sur le plan de la santé publique ?

Il est difficile de montrer si la théorie se confirmerait sur le plan pratique dans un pays bien vacciné, comme la France.

- ▶ En Suède, une étude avec un vaccin anticoquelucheux monovalent acellulaire a prouvé l'efficacité de ce vaccin, mais ce pays n'a débuté la vaccination anticoquelucheuse qu'en 1995 !
- ▶ La vaccination anticoquelucheuse avait été supprimée dans certains pays (Grande Bretagne, le Japon, la Suède, l'Italie, l'Allemagne) car dans les années 1970, il a été rapporté des complications secondaires à la vaccination anticoquelucheuse, parmi lesquelles le syndrome de West, des encéphalopathies laissant des séquelles.
 - Les Anglais avaient un taux de couverture vaccinale de l'ordre de 85 % au moment de la décision d'arrêt en 1975. Dans les années qui ont suivi ils ont vu cette couverture chuter progressivement à 30% et à ce moment-là une épidémie de coqueluche est apparue. Le retour à la vaccination a permis d'atteindre en 4 ans un taux de couverture identique à celui existant avant l'arrêt de la vaccination.

Les longues études qu'ils entreprirent pendant 10 ans ont pu montrer que les complications faussement rapportées au vaccin correspondaient en fait à une association temporelle mais non à une relation de cause à effet.

Lorsque l'on faisait du Tétracoq®, dans les années 1970-80 des cas de morts subites ont été décrites dans les suites de la vaccination. Le fait que le pic de fréquence des morts subites et celui des vaccinations par rapport au calendrier vaccinal correspondent à la même période de la vie (entre 2 et 4 mois) ne veut pas dire qu'il y ait une relation de cause à effet. Un travail fait à l'époque, sur 2 ans, a démontré l'absence de corrélation et a évité en France l'arrêt de la vaccination anticoquelucheuse.

La protection par les vaccins pentavalents et hexavalents vis à vis de l'hémophilus a posé un problème...

L'Hexavac® et le Pentavac®, comportent tous les deux l'élément anticoquelucheux acellulaire. La comparaison de leurs effets, en sachant que le groupe de vaccinés par le Pentavac™ recevait une injection de HB-vax® dans l'autre bras)

- ▶ Pas de différence pour la Diphtérie, Tétanos et Polio, ni pour la coqueluche mais l'on ne connaît pas ici le taux d'anticorps protecteur.
- ▶ Vis-à-vis de l'hémophilus. on sait doser l'anticorps de membrane, mais on ne sait pas si le taux d'anticorps obtenu est suffisant. On savait que le mélange d'un vaccin coquelucheux acellulaire avec l'hémophilus se traduisait par une moindre immunogénicité et cela davantage lorsque le mélange se fait dans la même seringue, mais on ne connaît pas le taux d'anticorps antihémophilus nécessaire pour protéger de la méningite.

La réponse est venue des Finlandais. Ce pays qui ne vaccinait pas pour l'hémophilus a entrepris depuis 3 ans une vaccination systématique des nourrissons par une formule combinée où il existe entre autres le vaccin anticoquelucheux acellulaire et l'hémophilus.

Ils surveillent par des examens cliniques et biologiques toute infection à hémophilus.

Les résultats, parus fin 2002, montrent que l'efficacité vaccinale est obtenue dans 98,8% vis-à-vis de l'hémophilus

A partir de 3 à 4 ans, l'organisme est capable de faire seul des anticorps contre l'hémophilus.

3.3. Le problème de la vaccination contre l'hépatite B

3.3.1. Le mélange du vaccin de l'hépatite B aux 5 autres vaccins dans une même seringue est-il pertinent ?

La comparaison des résultats du taux d'anticorps obtenu après vaccination par chacune des 2 méthodes employées (celle où les 6 vaccins sont mélangés et celle où l'on injecte le vaccin pentavalent dans un bras et le vaccin de l'HB dans l'autre) révèle que la moyenne géométrique des taux d'anticorps obtenue pour chaque méthodes est 4 fois moins élevée lorsque l'on utilise l'injection unique.

3.3.2. Cela est-il important ? :

Des travaux scientifiques, déjà anciens, permettent d'admettre que, lorsque l'on a des anticorps égaux ou supérieurs à 10 $\mu\text{U/l}$, on a obtenu une bonne protection vis-à-vis de l'hépatite B.

En comparant le taux d'anticorps avant la 1^{ère} injection et celui après la 3^{ème} injection, on se rend compte qu'avec l'Hexavac® on arrive à un taux vaccinal satisfaisant dans 96,6% des cas et qu'il n'y a pas de différence significative avec les résultats obtenus par l'autre méthode des injections séparées.

La question posée va un peu plus loin : si après vaccination le taux d'anticorps est à peine supérieur à 10 $\mu\text{U/l}$, ce taux satisfaisant va-t-il perdurer dans les années ou décades suivantes ou bien n'aurait-il pas fallu, après la 3^{ème} dose, un taux d'anticorps nettement supérieur à 10 ?

3.3.3. Comment se protéger de l'hépatite B ?

Il y a 2 façons :

- ▶ Soit par le taux des anticorps qui reste à un taux satisfaisant supérieur à 10 $\mu\text{U/l}$ rendant inutile leur progression par une injection supplémentaire.
- ▶ Soit par un contact avec le virus lui-même. Cela a été démontré à partir de cohortes vaccinales, certaines suivies depuis 19 ans. Ces cohortes sont constituées de personnes ayant participé aux essais vaccinaux (40 000 enfants). Parmi elles, en particulier une cohorte chinoise, tous les enfants ayant eu une bonne réponse post-vaccinale ont eu 10 ans après la vaccination une surveillance de leurs anticorps renouvelée ensuite tous les ans. Dix ans après, la moitié a un taux inférieur à 10 $\mu\text{U/l}$. Parmi eux, dans ce pays de haute épidémicité, certains ont rencontré le virus de l'hépatite B ce que traduisent chez eux l'augmentation des transaminases et la positivation des anticorps anti Hbc et que ne fait pas la vaccination. Aucun d'entre eux n'ont fait une hépatite chronique. A ce jour, il n'y a aucun sujet immuno-compétent vacciné qui ait fait une hépatite chronique. L'explication en est simple : le contact avec le virus B réactive l'immunité en 8 à 10 jours alors qu'il faut 4 semaines pour que le virus fasse des dégâts hépatiques.

Actuellement, beaucoup d'arguments dont des modélisations mathématiques permettent de penser qu'une protection efficace post-vaccinale est une protection pour la vie en dehors de la survenue d'une immunosuppression acquise.

Au total, les vaccins hexavalents par rapport aux pentavalents entraînent une immunogénicité moindre vis-à-vis de :

- ▶ l'hémophilus ce qui a peu de conséquence, d'autant qu'en France il est fait un rappel,
- ▶ l'hépatite B, tout en restant efficaces dans la protection de l'hépatite B et une efficacité peut-être moindre de la vaccination antioqueleuse tout en ayant une meilleure tolérance.

3.3.4. Quatre groupes de remarques concernant le vaccin de l'hépatite B

1 - Les seules catégories d'adultes, pour lesquelles une protection vis-à-vis de l'hépatite B est nécessaire, sont

- ▶ Les professions de santé,
- ▶ Les personnes à risque d'être contaminé : entourage de personnes porteuses du virus, voyageurs se rendant en zone d'endémicité importante.

Pour ces personnes à risque, la conduite est simple :

- ▶ Soit le dosage des anticorps est supérieur à 10µU/l et l'on ne fait pas de rappel ;
- ▶ Soit le dosage est inférieur à 10µU/l, on fait une injection de vaccin HB et, si 1 mois après celui-ci le taux d'anticorps est supérieur à 10µU/l, il devient inutile de poursuivre les injections, s'il est inférieur on poursuit la vaccination.

2 - Les raisons de la vaccination des nourrissons vis-à-vis de l'hépatite B

- ▶ La vaccination est une condition indispensable pour éliminer la maladie, car l'efficacité du vaccin approche les 100%, avec une réaction immunitaire excellente.
- ▶ C'est une vaccination très bien tolérée.

3.3.5. On ne peut retenir la vaccination d'être à l'origine de SEP

La SEP n'existe pas avant 2 ans, les cas de SEP les plus précoces de l'enfant se situent au début de l'adolescence.

Le pic de survenue de la SEP se situe dans la tranche d'âge de 25 à 45 ans ce qui correspond à la tranche d'âge des cas de SEP rapportés après la vaccination sans qu'il y ait eu d'incidence épidémiologique pendant la période de vaccination élargie à l'adulte.

Il existe une coïncidence temporelle sans lien de cause à effet qui ait pu être démontré.

La facilité opérationnelle de la vaccination avec une bonne intégration dans le calendrier vaccinal.

L'hépatite B n'est pas très fréquente chez le nourrisson, mais elle est grave. En effet, alors que l'hépatite B de l'adulte n'évolue vers la chronicité que dans 8 à 10 %, il n'en est pas de même chez le nouveau-né infecté de mère porteuse du virus ou chez le jeune enfant contaminé (cf tableau).

Passage à la chronicité de l'hépatite B en fonction de l'âge	
Age de la contamination	Passage à la chronicité
Nouveau-né (pendant grossesse)	90 %
0 à 6 mois	70 %
7 à 12 mois	50 %
1 à 4 ans	30 %
adulte	8 à 10 %

3.3.4. L'éradication de la maladie

Elle est sans doute possible (étude à partir de modèle mathématique), en effet :

- ▶ La stratégie qui a été menée en France depuis 15 ans a fait diminuer de 10 % la maladie
- ▶ La vaccination de tous les nourrissons la ferait diminuer de 30 %
- ▶ La vaccination des adolescents la ferait diminuer de 60 %
- ▶ La vaccination des adolescents et des nourrissons la ferait diminuer de 80 %
- ▶ La vaccination des nourrissons, des adolescents et des jeunes adultes à risque devrait permettre d'éradiquer la maladie

3.3.5. Existe-t-il des effets secondaires du vaccin de l'hépatite B à prendre en compte ?

Pour l'instant, il n'existe aucun argument scientifique qui permette d'établir un lien de causalité démontrée entre des manifestations neurologiques (SEP, Guillain-Barré, surdité) survenues dans les suites rapprochées d'une vaccination HB et la vaccination elle-même ; ou de maladies autoimmunes ou de maladies hématologiques.

En tenant compte du nombre de vaccin-doses administrés (en France 85-90 millions de doses), s'il existe des induction de maladie, ce ne peut l'être qu'à titre exceptionnel et difficilement prouvable.

Pour le vaccin antigrippal, une relation de cause à effets a été démontrée (dans l'armée américaine) entre la vaccination et la maladie de Guillain-Barré. On a pu démontrer aussi que le risque de faire un Guillain-Barré après un vaccin antigrippal était 3 fois inférieur à celui qui existe du seul fait de la grippe.

Rapport Bénéfices/Risque

Si l'on ne vaccine pas une cohorte de 800 000 adolescents, on peut évaluer le risque pour un sujet de cette cohorte d'avoir une cirrhose ou un carcinome hépatique par rapport à une cohorte similaire d'adolescent vaccinés. On a pu parallèlement évaluer la diminution du risque d'avoir une SEP pour un sujet non vacciné par rapport à un sujet vacciné. Le résultat est que l'on éviterait 2 scléroses en plaques au maximum, mais l'on aurait 40 cirrhoses post-hépatitique et parmi celles-là 20 à 30% de carcinome.

Une étude faite à Taïwan, où l'on a vacciné d'abord les nouveaux-nés dont la mère était HBs positive, puis les enfants d'âge préscolaire, a montré qu'en 10 ans on baisse la fréquence de l'hépatocarcinome de l'enfant de moitié. Une deuxième étude a confirmé ce résultat. Le vaccin de l'hépatite B est le premier vaccin anti-cancéreux.

4. LE VACCIN ANTIPNEUMOCOCCIQUE CONJUGUE PENTAVALENT

Le pneumocoque est un germe très répandu. Le portage du germe par un individu est quasi obligatoire dans l'enfance, il est responsable :

- ▶ de nombreuses affections ORL, en particulier otites
- ▶ de bactériémie, de pneumonies pour un petit pourcentage
- ▶ de méningite plus exceptionnellement

4.1. Quel vaccin et Pourquoi un vaccin

4.1.1. Depuis 1993

On a assisté à de grands progrès concernant les méningites de l'enfant avec l'introduction systématique, chez le nourrisson, de la vaccination hémophilus B : avant la vaccination, 600 méningites Hib par an étaient dénombrées en France chez l'enfant de moins de 5 ans ; actuellement moins de 10 par an.

4.1.2. Peut-on faire la même chose vis-à-vis du pneumocoque ? Quelle est leur différence ?

Le point commun des antigènes hémophilus et des antigènes pneumococcique est qu'il s'agit d'antigènes polysaccharidiques. L'enfant ne sait pas faire à leur égard naturellement d'anticorps avant 2 ans et très mal jusqu'à 4 ans.

La différence entre l'hémophilus B et le pneumocoque est que pour l'hémophilus B il existe un seul type d'antigène alors que pour le pneumocoque il y en a 90 chacun immunisant contre le sien (hors quelques uns croisés comme le 6a et le 6b). Pour l'hémophilus B, la conjugaison de cet antigène à un autre vaccin (anatoxine tétanique) permet d'obtenir des anticorps antihémophilus dès l'âge de 2 mois (30 ans de travail).

La difficulté pour le pneumocoque provient de ce qu'on ne peut pas envisager un vaccin contenant les 90 sérotypes.

4.1.3. L'analyse des infections invasives à pneumocoques (pneumonie, bactériémie, méningite)

L'étude montre pour 100 000 habitants montre en fonction de l'âge deux pics :

- ▶ avant 3 ans, on ne sait pas faire les Anticorps ; La fréquence des maladies invasives entre 0 et 24 mois est inversement proportionnelle à celle du taux des Ac.
- ▶ après 60 ans, on ne sait plus les faire.

4.1.4. Sept sérotypes les plus fréquemment en cause

Dans les affections les plus graves et en particulier chez l'enfant ont été choisis, les sérotypes (6-14-23-19-18-4-9) recouvrent 80 % des infections invasives.

Chaque sérotype polysaccharidique choisi est conjugué avec une protéine CRM-197 (anatoxine diphtérique modifiée) qui transforme l'antigène. Celui-ci devient thymo-dépendant lui permettant d'induire la fabrication d'anticorps dès l'âge de 2 mois et d'être efficace sur le portage pharyngé (ce dernier constat est en cours d'études). Le regroupement des 7 sérotypes conjugués constitue le vaccin actuel.

Le vaccin contre l'hémophilus B a dépassé tous les succès prédictifs calculés à cause de l'action sur le portage pharyngé réduisant d'autant la diffusion du germe. Les premières études concernant le vaccin anti-pneumococcique retrouvent cet effet.

Les études américaines montrent une diminution des maladies à pneumocoque invasives chez les plus de 65 ans dans les zones où l'on a vacciné les enfants. Le petit qui protège son grand-père !

4.1.5. Les effets de la vaccination antipneumococcique sur une cohorte de 19 000 enfants

L'étude fut prospective, randomisée (tirage au sort), en double aveugle (celui qui vaccine ne sait ce qu'il donne, et l'enfant ne sait pas ce qu'il reçoit). Un groupe qui reçoit le vaccin à tester, et un groupe qui reçoit soit rien (étude contre placebo) ou soit le vaccin méningococcique conjugué (lorsque l'on a de bonnes raisons que le vaccin va marcher et pour une raison éthique). La comparaison du nombre des infections invasives dans la population qui a reçu le vaccin antipneumo à celui du groupe qui ne l'a pas reçu permet de mesurer le nombre de cas évités et donc son efficacité :

- **L'efficacité du vaccin antipneumococcique est de l'ordre de 95 % chez les enfants ayant reçu les 4 injections**
- Elle est de 85 % chez ceux qui ont reçu 3 injections.

Ces résultats ont été confirmés. En France, les infections invasives à pneumo de l'enfant représentent 150 à 200 cas par an, essentiellement chez les enfants de 1 à 16 mois. et 2/3 des cas se situent avant 2 ans.

4.1.6. La vaccination doit être proposée uniquement chez le petit enfant.

Les méningites à pneumos représentent 60% des méningites de l'enfant dans une population vaccinée de l'hémophilus

- La mortalité, étudiée sur 3 ans, est actuellement de 8 à 12 %
- Les séquelles surviennent dans 30 % des cas
- Avant un an, le pneumocoque est actuellement le germe dominant des méningites purulentes
- Après un an, c'est le méningocoque.
- Les bactériémies à pneumo (étude faite dans le service du Dr. Gaudelus). Le germe retrouvé le plus souvent chez l'enfant fébrile est le pneumocoque :

Une étude à l'hôpital de Colombes retrouve des chiffres analogues

Les études américaines récentes notent une dominance du pneumo à 90 % des bactériémies chez l'enfant fébrile.

Devant une pneumonie de l'enfant, on ne sait pas l'origine précise du germe responsable. Seulement 5 à 10 % ont une hémoculture positive au pneumocoque. Des études ont essayé de savoir le nombre de cas évités par la vaccination en se basant sur les signes cliniques seuls, la seule présence de signe radiologique et sur la concomitance de signes cliniques et radiologiques.

La vaccination est peut être intéressant dans la prévention des pneumonies ?			
Pourcentage de cas évités par la vaccination	Signes cliniques	Signes Radiologiques	Clin + radio (image > 2,5 cm)
	10%	35%	60%

Pour l'otite, le vaccin a été une déception. Etude sans bactériologie :

- Diminution totale des otites 6%
- Diminution des otites récidivantes 9,5%
- Diminution des aérateurs transtympanique 20%

Dans certains pays (Finlande), les parents acceptent que l'on fasse de mini-paracentèses dans le cadre d'une étude. Cette étude a été faite chez 1260 enfants.

- Diminution totale des otites : 6% (toutes otites confondues)
- Diminution des otites à pneumo : 34%
- Diminution des otites à pneumo dont le sérotype est dans le vaccin : 57%

Quand on étudie les sérotypes, il semble que le c'est les sérotype 23 qui marcherait le moins bien. Le vaccin antipneumococcique n'a pas l'AMM dans l'indication de l'otite.

4.2. Mode d'emploi du vaccin antipneumococcique

- ▶ Chez le nourrisson de moins de 6 mois
 - 3 doses à un mois d'intervalle (2°, 3°, 4° mois) en même temps que les autres vaccins (Hexavalent ou Pentavalent avec report du vaccin de l'hépatite B)
 - Rappel durant la 2ème année.
- ▶ Après :
 - Enfant de 6 à 11 mois : 2 doses à 1 mois d'intervalle et rappel dans la 2ème année
 - Enfant 12 et 23 mois : 2 doses à 2 mois d'intervalle

4.3. Qui vaccine-t-on ?

4.3.1. La vaccination des groupes à très haut risque

Elle est admise par tous : drépanocytose, l'asplénie (splénectomie, fonctionnelle, affection à VIH), déficit immunitaire.

Pour eux le risque de faire une infection invasive est multiplié par 300 à 350 par rapport à une population générale.

4.3.2. La France a choisi la vaccination des groupes à risque augmenté

C'est-à-dire les enfants de moins de 2 ans ayant un mode de vie qui augmente le risque d'infection invasive à pneumo.

Les éléments du risque augmenté sont :

- Vivre en collectivité 4 heures par semaine avec plus de 3 personnes,
- Avoir plus de 2 frères et sœurs d'âge scolaire,
- Etre un enfant ayant bénéficié d'un allaitement maternel de moins de deux mois.

Une étude a montré qu'un nourrisson qui reçoit un allaitement d'au moins deux mois a un risque diminué de faire une infection invasive à pneumo. Le taux d'allaitement à la sortie de la maternité est de 48 % et à la fin du 2° mois il est inférieur à 25 %. Ce qui montre que déjà plus de 50 % des enfants se situent dans le programme de vaccination.

Ce vaccin est proposé à 60 Euros et depuis janvier 2003 il est remboursé à 65 %.

La surveillance des sérotypes des infections invasives à pneumo reste nécessaire pour dépister l'émergence d'un nouveau sérotype comme source de ces infections (pharynx, hémoculture, LCR)

Cette surveillance, faite depuis 4 ans, n'a pas décelé d'émergence d'un sérotype nouveau.

4.3.3. Un vaccin nonavalent

Il est en cours d'étude. Il ajoute aux 7 sérotypes du vaccin actuel les sérotypes 1 et 5. On attend de ce vaccin :

- une réduction des pneumonies qui chez l'enfant plus grand sont souvent du sérotype 1.
- une diminution de 90 % du risque de méningite.
- une diminution de la résistance à la Pénicilline, car les sérotypes contenus dans le vaccin sont responsables de 80 % de cette résistance.

Il reste que la diminution de la résistance aux antibiotiques repose surtout sur la réduction de leur prescription souvent non justifiée. En France, pays qui consomme le plus d'antibiotiques, le taux de résistance au pneumo y est de 30 %, alors qu'il est de moins de 2 % en Hollande où les antibiotiques sont mieux utilisés.

