



### **LE DOSSIER :** Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

**Le billet d'Antoine Bourrillon**

**Les anesthésies générales à répétition sont-elles toxiques pour le cerveau ?**

**NIDCAP : habillage ou vraie nouveauté ?**



Immunsation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du séroroupe C. L'utilisation de NeisVac® doit suivre les recommandations officielles.

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique (26/03/2015). Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM) – Recommandations générales

La vaccination avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué est recommandée pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois (co-administration possible avec la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole). Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée avec un vaccin méningococcique C conjugué selon le même schéma vaccinal à une dose. <http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html>

# Quand rôde la méchante méningite C il faut une protection solide



**NeisVac**® **Conçu** pour être plus fort  
que la méningite C

Seul vaccin méningococcique polysidique (de-o-acétylaté) du groupe C conjugué  
à l'anatoxine tétanique (adsorbé)



Pour accéder aux mentions légales du médicament, suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr> ou flashez ce code



# Vocation

“La vocation, c’est le bonheur d’avoir pour métier sa passion.”  
~ Stendhal

**L**e terme “vocation” est issu du latin classique “*vocatio*”, dérivé du verbe “*vocare*” (appeler). Ayant une référence initialement religieuse, son recours actuel est plus volontiers relié à un métier dont la médecine est un exemple, comme susceptible de donner un “sens plein” à sa vie : guérir, apaiser les souffrances, accompagner les solitudes, protéger les fragilités...

Les racines d’une vocation sont souvent confuses entre l’imaginaire et le réel, avant qu’elles ne se précisent en une adhésion souvent initialement affective puis secondairement rationalisée, révélée à l’occasion d’un stage hospitalier ; d’un compagnonnage de consultation ; d’une proximité amicale auprès d’un modèle ayant pu ouvrir la voie qui, selon Socrate, conduit “*de l’étonnement à l’admiration*”.

La pédiatrie ajoute aussi à cette attraction sa spécificité pour une adhésion rapide à une médecine où l’enfant, au sein de sa demande de soins, apporte la spontanéité de ses propos souvent inattendus, sa confiance si vite accordée et sa reconnaissance affectueuse.

Une interne en début d’exercice s’était excusée auprès de moi d’avoir eu recours pour justifier son orientation pédiatrique, aux termes “aimer les enfants” pour les corriger par “aimer, soigner les enfants”.

Nombreux sont pourtant nos maîtres qui ont revendiqué sans hésitation une motivation identique.

“*Même enfant, ... j’ai beaucoup aimé les enfants*”, écrivait Pierre Royer\*.

Daniel Pennac, dans son excellent livre *Chagrins d’École*\*\* , s’était interrogé à propos de l’origine de sa vocation d’enseignant.

– “Y a-t-il une méthode pour assurer avec enthousiasme un enseignement sans avoir rien appris ?

– La méthode... ne suffit pas.

– Autre chose ?

– Je ne peux le dire.

– Pourquoi ?

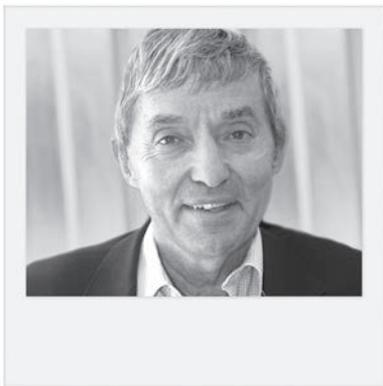
– C’est un gros mot. Un mot que tu ne peux absolument pas prononcer dans une école, un lycée, une fac... ou tout ce qui y ressemble ?

– À savoir ?

– ...

– ... ?

– ... L’Amour”.



→ **A. BOURRILLON**  
Service de Pédiatrie générale,  
Hôpital Robert Debré,  
PARIS.

\* Pr Pierre Royer, *Souvenirs et messages d’avenir*. Elsevier 1998.  
\*\* Daniel Pennac, *Chagrins d’école*. Gallimard 2007.

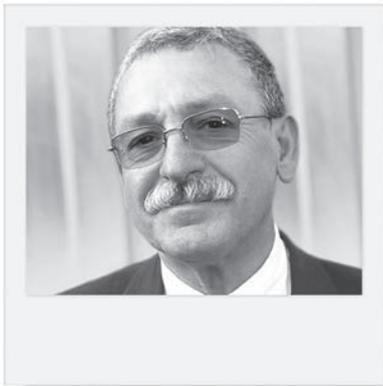


## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

## Éditorial

## Vaccins non obligatoires : rétablir la confiance



## → D. FLORET

Professeur Émérite – Université  
Claude-Bernard Lyon 1,  
VILLEURBANNE.

**I**l n'est pas exact de dire, comme le font actuellement la plupart des médias, que la vaccination en France est l'objet d'une méfiance généralisée, en s'appuyant sur une étude de l'INPES<sup>1</sup> montrant que seule 60 % de la population française est favorable à la vaccination [1]. Cette étude a été réalisée entre octobre 2009 et juillet 2010, en pleine polémique relative à la vaccination pandémique. Le dernier Baromètre santé de l'INPES, réalisé en 2014, montre que le taux de confiance est remonté à 79 %, chiffre proche de la situation d'avant 2009. Une enquête récente conduite par la DREES<sup>2</sup> [2] montre que la quasi-totalité des médecins généralistes de ville sont favorables à la vaccination en général, et que la grande majorité font confiance aux sources officielles. Par ailleurs, les couvertures vaccinales progressent pour tous les vaccins administrés aux nourrissons, notamment le pneumocoque, l'hépatite B et la rougeole [3].

Il n'en demeure pas moins que la France connaît bien des problèmes avec certains vaccins qui concernent l'adolescent et l'adulte, pour lesquels la couverture vaccinale suscite de vives inquiétudes : il s'agit essentiellement de la vaccination contre le papillomavirus et de la vaccination contre la grippe chez les personnes à risque, qui affichent des couvertures vaccinales en franche régression. Trois vaccins "difficiles" ont été choisis pour ce numéro : les vaccins contre l'hépatite B, le papillomavirus et les vaccins contre le méningocoque.

Les deux premiers (hépatite B et papillomavirus) posent des problèmes assez similaires : après un engouement initial, sans doute favorisé par une communication quelque peu agressive des firmes (amenant notamment à vacciner contre l'hépatite B plusieurs millions d'adultes jeunes non ciblés par les recommandations officielles), ces vaccins ont fait l'objet de polémiques fortement médiatisées, essentiellement franco-françaises, relatives à des effets secondaires attribués aux vaccins. La population cible était sensiblement la même (adolescents et adultes jeunes), et les effets secondaires incriminés concernent les maladies auto-immunes, en particulier la sclérose en plaque (SEP). Concernant la vaccination contre le papillomavirus, toutes les études réalisées jusqu'à présent, incluant quatre récentes dont deux françaises [4-7], vont dans le sens d'une absence de lien entre cette vaccination et maladies auto-immunes, en particulier la SEP.

Concernant la vaccination contre l'hépatite B, parmi les nombreuses études réalisées, seules deux – par ailleurs fortement biaisées et réfutées par les experts

<sup>1</sup> Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.

<sup>2</sup> Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

internationaux – concluent à l'existence d'un lien possible entre cette vaccination et les maladies démyélinisantes. En l'absence de nouveaux cas de SEP déclarés en pharmacovigilance, la polémique sur la nocivité du vaccin contre l'hépatite B a été relancée à travers la problématique de la myofasciite à macrophage et la toxicité de l'aluminium, préoccupation quasi exclusivement franco-française.

La problématique des maladies auto-immunes, notamment de la SEP, mérite toutefois une attention particulière. Certes, comme indiqué par **François Denis**, le fait de vacciner une part significative de la tranche d'âge de la population où ces maladies se révèlent (adolescents et adultes jeunes, de sexe préférentiellement féminin) entraîne inévitablement des coïncidences. Cette explication est-elle suffisante ? L'étude réalisée aux États-Unis, à partir de la cohorte de la Kaiser Permanente, suggère une explication complémentaire : cette étude, dans un délai de 3 ans après la vaccination contre l'hépatite B ou le papillomavirus, ne montre pas d'augmentation de risque de développer une maladie démyélinisante. En revanche, 1 mois après l'administration de n'importe quel vaccin, le risque est significativement augmenté. Cette étude montre par ailleurs que les patients, qui ont développé une maladie démyélinisante, ont significativement davantage consulté dans les mois précédant le début de leur maladie pour des pathologies de nature infectieuse. L'interprétation des auteurs est que les vaccins ne sont pas responsables des maladies démyélinisantes, mais que toute stimulation immunitaire, notamment vaccinale, peut faire passer le sujet du stade asymptomatique au stade symptomatique de la maladie. Se rappeler en effet que lorsqu'apparaissent les premiers symptômes de SEP, le processus dysimmunitaire et la démyélinisation ont commencé depuis plusieurs années (ce qui signifie que l'argument de lien temporel est scientifiquement une aberration). Expliquer clairement ces données nouvelles nous semble de nature à restaurer la confiance, au moins chez les médecins.

Le problème de la vaccination contre le méningocoque est d'autre nature, dans la mesure où – bien que les vaccins monovalents conjugués C et le vaccin Bexsero® possèdent un adjuvant aluminium – la vaccination méningococcique n'a pas fait l'objet de controverses en France (en dehors d'un problème récent de qualité ayant amené à un retrait du commerce d'un des vaccins conjugués méningococcique C). Les vaccins quadrivalents conjugués (seuls disponibles en France) et le vaccin Bexsero® ne faisant l'objet que de recommandations très ciblées, nos commentaires se limiteront à la vaccination contre le méningocoque C qui fait l'objet d'une recommandation universelle. La France a le triste privilège d'être le seul pays à avoir mis en place un tel programme et de voir augmenter l'incidence de la maladie, du fait d'une couverture vaccinale qui, bien qu'en progression, reste très en deçà du seuil permettant l'installation d'une immunité de groupe.

Comme **Philippe Reinert**, on ne peut que s'étonner du faible engouement pour cette vaccination qui protège contre une maladie – la méningite – que le public redoute et donc chaque décès ou presque fait la une des journaux. Il est vrai que le vaccin méningocoque est, après *Hæmophilus* et pneumocoque, le troisième vaccin présenté comme le vaccin contre la méningite... Difficile à comprendre pour le grand public. En fait, il semble, et l'enquête de la DREES va dans ce sens, que les médecins généralistes ne se soient pas suffisamment appropriés les recommandations vaccinales contre le méningocoque C. Les infections invasives à méningocoques sont, somme toute, des maladies rares et essentiellement pédiatriques hors du milieu hospitalier, nombre de médecins n'en ont jamais vu et n'en verront jamais. Si on ajoute que les autorités de santé n'ont pas fait la moindre communication sur

cette vaccination, on peut comprendre la lenteur de la montée de la couverture vaccinale. Le fait que celle-ci augmente régulièrement et dans toutes les tranches d'âge va bien dans ce sens, et permet d'espérer que celle-ci continuera à s'améliorer, avec cependant une inquiétude pour les jeunes adultes, difficiles à vacciner et dont le rôle est pourtant capital dans la contamination des petits nourrissons. Concernant le méningocoque donc, le problème n'est pas de rétablir la confiance mais de convaincre les professionnels de santé de se mobiliser pour parvenir à vacciner ceux qui devraient l'être.

Un article de **Jean-Pierre Olives** a enfin été ajouté à ce dossier, faisant le point sur la vaccination contre le rotavirus, controversée en France. Après deux avis négatifs et 7 ans de réflexion, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a en effet fini par recommander en 2013 cette vaccination [8], rejoignant en cela deux de nos grands voisins que sont l'Allemagne et le Royaume-Uni. Suite à un rapport de la Commission nationale de pharmacovigilance rapportant la survenue de cas graves d'invagination postvaccinale, dont 2 décès, le HCSP a suspendu cette recommandation, dans un contexte où la HAS estimait que ces vaccins ne devaient pas être inscrits à la liste de médicaments remboursables.

Le HCSP n'a aucunement remis en cause la balance bénéfique/risque de cette vaccination ni encore moins appliqué le principe de précaution. Constatant que le nombre d'invaginations rapportées était conforme aux cas attendus, mais que la gravité des cas observés était liée à une prise en charge inadaptée et notamment au non-respect de la nécessité d'informer les familles sur le risque et la conduite à tenir, le HCSP a estimé qu'il n'était pas possible de maintenir cette recommandation tant que les conditions permettant de garantir une prise en charge adéquate de cette complication attendue et potentiellement grave n'étaient pas réunies [9].

En somme et pour conclure, il n'existe pas à proprement parler de méfiance généralisée vis-à-vis de la vaccination en France. Il existe en revanche des résistances vis-à-vis de certains vaccins, pour des raisons très diverses qu'il convient d'analyser pour tenter d'y remédier.

---

### Bibliographie

1. PERETTI-WATEL P *et al.* Dramatic change in public attitudes towards vaccination during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic in France. *Euro Surveill.* 2013;18(44):pii=20623. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20623>
2. DREES. Vaccinations : attitude et pratiques des médecins généralistes. N° 910. Mars 2015. Accessible sur : [http://episante-bourgogne.org/sites/episante-bourgogne.org/files/bdd\\_thematique/pdf/etudes-resultat.pdf](http://episante-bourgogne.org/sites/episante-bourgogne.org/files/bdd_thematique/pdf/etudes-resultat.pdf)
3. INPES. Couvertures vaccinales. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees>
4. SCHELLER NM *et al.* Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*, 2015;313:54-61.
5. LANGER-GOULD A *et al.* Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurol*, 2014 Oct 20. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
6. GRIMALDI-BENSOUDA L *et al.* Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*, 2014;275:398- 408.
7. ANSM - Assurance Maladie. Vaccins anti-HPV est risqué de maladie auto-immune. Étude pharmaco-épidémiologique. Rapport final. Septembre 2015. Accessible sur : [file:///C:/Users/User/Downloads/Ansm\\_Gardasil-Hpv2\\_Rapport\\_Septembre-2015.pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf)
8. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandations. 29 novembre 2013. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=404>
9. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis de gastroentérites à rotavirus. Avis du 21 Avril 2015. Accessible sur : [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

## LE DOSSIER

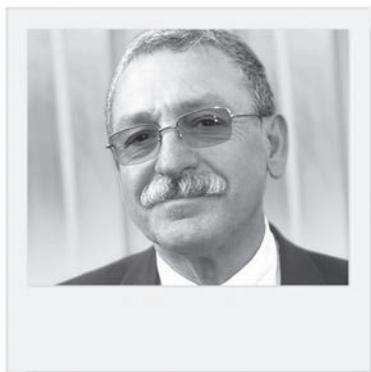
## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

# La vaccination contre le papillomavirus

**RÉSUMÉ :** Deux vaccins contre le papillomavirus sont disponibles en France, dirigés contre les papillomavirus oncogènes 16 et 18, responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus. Un des vaccins cible également les génotypes 6 et 11, responsables des condylomes. En France, la vaccination contre les papillomavirus est recommandée chez les filles de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus. Pour les filles qui initient leur vaccination entre 11 et 13 ou 14 ans (selon le vaccin), le schéma vaccinal recommandé comporte deux doses espacées de 6 mois.

Alors que des polémiques itératives ont gravement affecté la confiance du public et des médecins vis-à-vis de cette vaccination, les premières données – en situation réelle – confirment l'efficacité vaccinale avec une réduction de la circulation des virus vaccinaux, la baisse de l'incidence des condylomes et des lésions cervicales de haut grade. Plusieurs études démentent par ailleurs la responsabilité des vaccins vis-à-vis de l'induction de maladies auto-immunes dont la sclérose en plaques.

La vaccination des garçons est en discussion, et l'arrivée d'un nouveau vaccin (contenant 9 génotypes) pourrait remettre en cause les stratégies actuelles.



## → D. FLORET

Professeur Émérite – Université  
Claude-Bernard Lyon 1,  
VILLEURBANNE.

**L**es papillomavirus [1], dont il existe plus de 120 génotypes, peuvent infecter l'homme par voie muqueuse mais aussi cutanée. Parmi eux, une quarantaine présentent un tropisme génital prédominant. Certains ont un fort pouvoir oncogène, essentiellement les génotypes 16 et 18, mais également les génotypes 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Parmi les génotypes à faible pouvoir oncogène, les génotypes 6 et 11 sont responsables de la quasi-totalité des condylomes.

Plus de 70 % des adultes font au moins une infection à HPV dans leur vie et, dans 60 % des cas, cette infection survient dans les 5 ans suivant le début de l'activité sexuelle.

La physiopathologie de l'infection génitale féminine est la mieux connue : l'HPV infecte les cellules épithéliales

du col de l'utérus qui seront capables de l'éliminer dans plus de 80 % des cas, après une durée de portage de 15 mois en moyenne. La persistance du virus dans la cellule aboutit à la création, en stades croissants, de lésions préneoplasiques ou CIN, les lésions de haut grade (CIN 2 et 3) précédant le cancer. En moyenne, 15 à 25 ans s'écoulent entre l'infection initiale et le cancer.

Le cancer du col de l'utérus est l'affection la plus fréquemment liée à l'infection HPV, 73 % d'entre eux étant liés aux génotypes 16 et 18. En France, il s'agit du 12<sup>e</sup> cancer féminin dont la fréquence a baissé grâce au dépistage, mais qui représente plus de 2 800 cas annuels et près de 1 000 décès. Outre le cancer du col de l'utérus, les HPV sont également responsables de cancers de la vulve et du vagin, ainsi que de plus de 80 % des cancers du canal anal, et ce dans

les deux sexes [2]. Dans les deux sexes également mais surtout chez l'homme, les HPV oncogènes sont responsables de près de 20 % des cancers oropharyngés dont la part de ceux liés à l'HPV semble croissante. HPV est également associé à près de 50 % des rares cancers du pénis. Pour ces localisations, la part des génotypes 16 et 18 varie entre 74 % (pénis) et 94 % (anus) [2].

### Les vaccins contre le papillomavirus

Deux vaccins inactivés contre le papillomavirus sont actuellement commercialisés :

>>> **Le vaccin Gardasil®** est préparé à partir des protéines L1 de la capside, présentées sous forme de pseudo-particules virales recombinantes. Il contient un adjuvant aluminique. Ce vaccin quadrivalent est dirigé contre les génotypes 16 et 18 et les génotypes 6 et 11 qui sont responsables d'environ 70 % des condylomes. Il est indiqué à partir de l'âge de 9 ans pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), les lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes, ainsi que pour la prévention des verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types HPV spécifiques. Le schéma vaccinal comporte trois doses administrées à M0, M2 et M6. Depuis 2014, cette vaccination peut être effectuée en deux doses espacées de 6 mois pour les filles ayant initié leur vaccination entre 9 et 14 ans.

>>> **Le vaccin Cervarix®** est préparé à partir des protéines L1 sous la forme de pseudo-particules virales non infectieuses produites par la technique de l'ADN recombinant. Il est adsorbé sur hydroxyde d'aluminium avec un adjuvant lipidique, l'AS04, et ne cible que les génotypes 16 et 18. Il est indiqué à partir

de l'âge de 9 ans pour la prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes d'HPV. Le schéma vaccinal comporte trois doses administrées à M0, M1 et M6. Cette vaccination peut également être effectuée en deux doses espacées de 6 mois pour les filles ayant initié leur vaccination entre 9 et 13 ans.

Ces deux vaccins ont fait l'objet d'essais cliniques à large échelle dans lesquels l'efficacité a été appréciée vis-à-vis de la prévention des lésions précancéreuses génitales de haut grade et, pour Cervarix®, vis-à-vis de l'infection persistante. Dans les populations "per protocole", l'efficacité vaccinale vis-à-vis des génotypes contenus dans le vaccin dépasse les 90 %. Dans les populations en intention de traiter (proches de la vie réelle), comportant des femmes n'ayant pas reçu les trois doses de vaccin ou déjà infectées à l'inclusion, l'efficacité est moindre, comprise entre 50 et 85 % selon les vaccins et les cibles considérées.

Enfin, un vaccin nonavalent, ajoutant aux 4 génotypes du vaccin quadrivalent – les génotypes oncogènes 31, 33, 45, 52 et 58 – a récemment obtenu une AMM, et devrait être prochainement disponible. Dans les essais cliniques, ce vaccin a montré une efficacité de 96,7 % (IC 95 % 80,9; 99,8) vis-à-vis de la prévention des lésions cervicales, vulvaires et vaginales liées aux 5 génotypes additionnels de Gardasil® [3].

### Les recommandations françaises

La vaccination contre les papillomavirus chez les filles a été introduite en 2007 pour le vaccin Gardasil® alors seul disponible [4]. En 2010, le vaccin divalent Cervarix® était reconnu équivalent pour ce qui est de la prévention des lésions précancéreuses du col de

l'utérus [5]. D'emblée, la vaccination a été présentée comme une stratégie complémentaire au dépistage, les vaccins ne couvrant que 70 % des HPV oncogènes, avec une demande forte de généralisation du dépistage organisé sur tout le territoire. Afin de vacciner les filles avant le début de l'activité sexuelle, l'âge de 14 ans a été retenu avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à l'âge de 23 ans, au plus tard dans l'année suivant les premiers rapports sexuels. En 2012, devant les difficultés à vacciner les filles à 14 ans, l'âge de la vaccination a été élargi à 11-14 ans, permettant une coadministration possible avec le rappel diphtérie-tétanos-polio-coqueluche de 11-13 ans. Le rattrapage a été limité à 19 ans révolus, sans référence à l'ancienneté de l'activité sexuelle [6]. Depuis 2014, le schéma vaccinal à deux doses espacées de 6 mois a été introduit au calendrier vaccinal [7] pour les vaccinations initiées entre 11 et 13 ou 14 ans selon le vaccin.

### Les premières données d'efficacité sur le terrain

L'absence de démonstration de l'efficacité de la vaccination pour la prévention du cancer est un des thèmes de polémique de la part des opposants à la vaccination. Du fait du délai entre l'infection et le cancer, il faudra en effet attendre quelques années avant de le démontrer. Toutefois, des données récentes en provenance de pays dotés d'une bonne couverture vaccinale apportent des éléments convergents en faveur d'une efficacité des vaccins en situation réelle. Une méta-analyse montre que, dans les pays qui ont atteint une couverture vaccinale dépassant 50 %, la prévalence des virus HPV 16 et 18 a été réduite de 68 % chez les filles de 13 à 19 ans, cette réduction n'étant que de 50 % chez les filles de moins de 20 ans lorsque la couverture vaccinale est inférieure à ce seuil [8].

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

La vaccination prévient les condylomes [8, 9] et surtout les lésions cervicales de haut grade [10-13]. Certaines études et la méta-analyse [8] suggèrent que la vaccination procure une immunité de groupe, et que la vaccination des filles notamment (avec une couverture vaccinale dépassant 80 % en Australie) protège les hommes hétérosexuels des condylomes [9].

### La problématique de la sécurité des vaccins : liens avec les maladies auto-immunes

La sécurité des vaccins HPV a fait l'objet d'une récente mise au point par le groupe de sécurité vaccinale de l'OMS [14]. Dans le monde, plus de 175 M de doses vendues alors que 26 675 effets adverses ont été notifiés dont 113 cas de SEP. Des études de cohorte réalisées en Suède, Finlande, États-Unis ont montré l'absence de différence entre vaccinées et non vaccinées en matière d'incidence de maladies neurologiques, d'accidents thromboemboliques et de 16 maladies auto-immunes dont la SEP. Une étude de cohorte récente de la Kaiser Permanente en Californie confirme l'absence de lien entre vaccination HPV et maladies démyélinisantes [15].

En France\*, depuis 2006, plus de 5,5 M doses de Gardasil® ont été vendues : 503 effets adverses "graves" ont été déclarés, 127 cas de maladies auto-immunes dont 17 cas de SEP. Une étude cas-témoin a comparé 211 cas de maladies auto-immunes à 875 témoins : le risque relatif chez les vaccinées (vaccin quadrivalent) était de 0,9 (0,5-1,5) pour toute maladie auto-immune, de 1 (0,4-2,6) pour le purpura thrombopénique idiopathique, de 0,3 (0,1-0,9)

pour la sclérose en plaque, de 0,8 (0,3-2,4) pour les connectivites et de 1,2 (0,4-3,6) pour le diabète de type 1 [16].

Enfin, une étude pharmacoépidémiologique récente, conduite par l'ANSM et l'Assurance Maladie sur une cohorte de plus de 2 millions de jeunes filles, confirme l'absence de lien entre la vaccination et maladies auto-immunes, notamment sclérose en plaques, avec cependant une augmentation légère du risque de syndrome de Guillain-Barré [17]

### Les perspectives

Les polémiques répétées relatives à cette vaccination en France ont fortement entamé la confiance du public, entraînant une chute de la couverture vaccinale : fin 2013, seules 18 % des filles de 15 ans avaient initié la vaccination [18]. Il est en outre probable que cette vaccination ne profite pas actuellement à la population qui en aurait le plus besoin, celle qui échappera au dépistage.

Cette situation a amené le Haut Conseil de la santé publique à demander qu'une offre de vaccination puisse être proposée à l'école, l'âge de la vaccination pouvant, dans ce contexte, être abaissé à 9 ans.

L'arrivée du nouveau vaccin pourrait remettre en question la stratégie globale de prévention du cancer du col de l'utérus, dans la mesure où ce vaccin va couvrir la quasi-totalité des HPV oncogènes.

Par ailleurs, un nombre limité de pays a mis en place une vaccination des garçons. Logique au plan épidémiologique, cette vaccination pose un

problème d'acceptabilité et un problème économique, d'autant qu'une couverture vaccinale élevée des filles est susceptible de protéger indirectement les garçons. Les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes présentent un risque majoré de cancer du canal anal, et représentent certainement une population prioritaire à vacciner. Mais comment le faire avant le début de l'activité sexuelle ?

La prévention des cancers de la sphère ORL représente à l'évidence une raison supplémentaire de vacciner les garçons, mais comment démontrer l'effet préventif de cette vaccination ?

Le dossier de la vaccination contre le papillomavirus est loin d'être clos.

### Bibliographie

1. PEIGUE-LAFEUILLE H, FLORET D. Mise au point sur les recommandations françaises de la vaccination contre les infections à papillomavirus. *Journal des Anti-infectieux*, 2012; 14:12-49.
2. ARBYN M, DE SANJOSÉ S, SARAIYA M *et al.* Eurogin 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer*, 2012;131:1969-1982.
3. JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN OE *et al.* A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*, 2015;372:711-723.
4. Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) relatif à la vaccination contre les HPV 6, 11, 16 et 18 (séance du 9 mars 2007). file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/a\_mt\_090307\_papillomavirus.pdf
5. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections à HPV des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans (17 décembre 2010). file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/hcspa20101217\_ppmvjf1423.pdf
6. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les papillomavirus humain des jeunes filles. 28 septembre 2012. file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/hcspa20120928\_agevaccpapilljeunesfilles.pdf

\* (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Gardasil-actualisation-des-donnees-de-securite-sur-le-vaccin-contre-les-papillomavirus-humains-Point-d-information>)

7. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier\\_vaccinal\\_2015.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf)
8. DROLET M, BÉNARD E, BOILY MC *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:565-580.
9. ALI H, DONOVAN B, WAND H *et al.* Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *Br Med J*, 2013;346:f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032
10. BROTHERTON JM, FRIDMAN M, MAY CL *et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*, 2011;377:2085-2092.
11. GERTIG DM, BROTHERTON JM, BUDD AC *et al.* Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227
12. CROWE E, PANDEYA N, BROTHERTON JM *et al.* Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*, 2014;348:g1458. doi: 10.1136/bmj.g1458
13. BALDUR-KELSKOV B, DEHLENDORF C, JUNGE J *et al.* Incidence in cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*, 2014;25:915-922.
14. OMS. Comité consultatif mondial de sécurité vaccinale. 14 février 2014. <http://www.who.int/wer/2014/wer8907.pdf?ua=1>
15. LANGER-GOULD A, QIAN L, TARTOF SY *et al.* Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurol*, 2014; doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
16. GRIMALDI-BENSOUDA L, GUILLEMOT D, GODEAU B *et al.* Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*, 2014;275:398-408.
17. ANSM- Assurance Maladie. Vaccins anti-HPV et risqué de maladie auto-immune. Étude pharmaco-épidémiologique. Rapport final. Septembre 2015. Accessible sur : [file:///C:/Users/User/Downloads/Ansm\\_Gardasil-Hpv2\\_Rapport\\_Septembre-2015.pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/Ansm_Gardasil-Hpv2_Rapport_Septembre-2015.pdf)
18. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre les papillomavirus humains. Rapport 10 juillet 2014. [file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/hcspr20140710\\_vachpv-donneesactualisees%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Documents/Downloads/hcspr20140710_vachpv-donneesactualisees%20(1).pdf)

L'auteur est président du Comité technique des vaccinations. Sa déclaration publique d'intérêts peut être consultée sur [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

## DÉJEUNER-DÉBAT – BLÉDINA - LABORATOIRE GALLIA

### Améliorer la santé digestive des nourrissons par la nutrition durant les 1 000 premiers jours

Modérateur : *Patrick Tounian*

- Santé digestive: un tube à succès??? – *Alexis Mosca*
- Agissons en prévention: les fibres prébiotiques lcFOS/scGOS - quelles preuves cliniques sur la modulation du microbiote? – *Raish Oozeer*
- Troubles fonctionnels intestinaux des 1 000 premiers jours, que deviennent-ils? – *Marc Bellaïche*

12 h 45  
-  
14 h 00

Organisé par



Ce déjeuner-débat sera retransmis en différé sur le site :  
[www.jirp.info/sympo/bledina/laboratoiregallia](http://www.jirp.info/sympo/bledina/laboratoiregallia)

**En différé**  
À partir du vendredi 1<sup>er</sup> avril à 17 h



## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

# Vaccin contre l'hépatite B

**RÉSUMÉ :** Le vaccin contre l'hépatite B a démontré son efficacité dans la prévention des infections par le VHB et ses conséquences : hépatites aiguës, chroniques, hépatocarcinomes. Cependant, en France, ce vaccin a été l'objet de polémiques quant à d'éventuels effets indésirables alors que coïncidence et causalité ont été confondues, ce qui a abouti à des décisions judiciaires contradictoires, injustes et irresponsables, sources de doute.

De ce fait, le vaccin n'a pas connu en France la diffusion attendue. Les couvertures vaccinales du nourrisson sont satisfaisantes, mais les plus âgés "à risque", et notamment les adolescents, ne sont pas protégés.

Le nombre d'hépatites B aiguës et de porteurs chroniques est inacceptable en France, plus de 30 ans après l'AMM du vaccin. La vaccination contre l'hépatite B doit être une priorité dans la "politique nationale d'amélioration de la vaccination".



→ F. DENIS

Département de  
Bactériologie-Virologie-Hygiène,  
CHU Dupuytren, LIMOGES.

Les premiers résultats du premier vaccin mondial contre l'hépatite B, réalisé par l'équipe française de Philippe Maupas, ont été publiés en 1975 [1]. Ce vaccin plasmattique a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1981, et s'est vu substitué par des vaccins obtenus par génie génétique dès 1986.

Malgré l'efficacité remarquable de ces vaccins et des recommandations nationales précoces, la couverture vaccinale en population générale reste insuffisante du fait de polémiques qui ont entraîné un coup d'arrêt dans la diffusion de la vaccination, en dehors des professionnels de santé assez correctement vaccinés.

## Épidémiologie actuelle de l'hépatite B

Le large spectre des modes de transmission fait que la quasi-totalité de la

population peut être infectée. On considère qu'en France plus de 3 millions d'adultes ont été infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) au cours de leur vie, et qu'en 2004 près de 280 000 personnes étaient porteuses du VHB dont près de la moitié (55 %) l'ignorait [2]. Le VHB serait chaque année à l'origine de 2 400 contaminations dont 1/4 symptomatique et de près de 1 500 décès [3].

Une étude récente [2], explorant les facteurs de risque potentiels dans un contexte d'hépatites B aiguës, ne retrouve aucun facteur de risque dans 30 % des cas, risque sexuel 35,8 %, voyage en pays d'endémie 21,4 %, soins invasifs 8,6 %, exposition familiale 6,8 %, usage de drogues 2,5 %, *piercing*/tatouage 4,9 %, etc.

Ces éléments font qu'une stratégie vaccinale reposant uniquement sur des groupes "à risque" n'est pas cohérente, et qu'une vaccination universelle doit être instaurée.

## Les vaccins contre l'hépatite B

Les premiers vaccins à base d'enveloppe du VHB (Ag HBs) avaient une origine plasmatisque. La protection conférée par ces vaccins hautement purifiés était de l'ordre de 92 % [1].

Cependant, la découverte en 1983 du virus du SIDA a conduit à s'affranchir de l'origine plasmatisque. La deuxième génération de vaccins utilise le génie génétique. L'Ag HBs est produit par des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) ou dans des cellules de mammifères (cellules ovariennes de hamster chinois [CHO]), et obtenu dans les fermenteurs.

Les vaccins ayant obtenu leur AMM en France contiennent entre 5 et 40 µg d'Ag HBs et presque tous comme adjuvant de l'hydroxyde d'aluminium.

Initialement monovalents, les vaccins contre l'hépatite B pouvaient être administrés avec les autres vaccins de l'enfance, mais dans un autre site... Puis ont été développés des vaccins combinés, notamment hexavalents, avec d'autres antigènes contenus dans des vaccins dits hexavalents (diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite-*Hæmophilus influenzae* b et hépatite B). Existente également des vaccins combinant hépatite A et B.

## Mode d'administration

Les deux seuls sites d'injection acceptables sont le muscle deltoïde et la masse antéro-latérale de la cuisse, site préconisé pour le nourrisson. L'injection dans la fesse entraîne une moindre réponse.

### 1. Schémas vaccinaux

>>> **En population générale:** le schéma préférentiel comporte trois injections. Chez le nourrisson, le vaccin

hexavalent contient 10 µg d'Ag HBs, la vaccination est effectuée à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 mois et 11 mois. Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

>>> **Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus,** non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant soit le schéma classique à trois doses (0, 2, 7 mois), soit un schéma à deux doses, avec un des deux vaccins (20 µg) ayant l'AMM pour cette indication, en respectant un intervalle de 6 mois entre les deux doses.

>>> **Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs,** la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) et avec un vaccin contenant au moins 10 µg d'Ag HBs, la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Un schéma à quatre doses (une dose à la naissance, puis à 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg.

>>> **Pour certains cas,** une protection vaccinale rapide nécessite un schéma accéléré.

### 2. Recommandations

Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé chez les nourrissons, les adolescents et pour certains groupes particuliers.

Cette vaccination est obligatoire pour les élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé listées dans l'arrêté du 6 mars 2007, avec établissement de la preuve de l'immunisation (arrêté du 2 août 2013).

## Immunogénicité et efficacité des vaccins

La réponse au vaccin est mesurée par le dosage des anticorps anti-HBs.

L'objectif initial de la vaccination était d'obtenir et de maintenir de manière durable des taux d'anti-HBs "protecteurs" situés pour certains à 10 UI/L, pour d'autres plus exigeants à plus de 100 UI/L. Les moyennes géométriques (GMT) 1 mois après la fin du schéma vaccinal dépassent souvent 1000, voire 10000 UI/L. On pensait initialement que des taux supérieurs à 100, voire 100 UI/L, devaient être maintenus durant toute la vie. Or, il est apparu que les répondeurs dont les titres d'anticorps à distance de la vaccination baissaient en dessous de ces valeurs étaient protégés grâce à une mémoire immunitaire. En effet, ces anciens répondeurs, du fait d'une exposition naturelle ou d'un rappel, présentent une remontée très rapide des anticorps (quelques jours), et les anticorps circulants ont largement le temps de neutraliser le virus qui a pénétré dans l'organisme [1].

Après un schéma vaccinal complet, le pourcentage de non-répondeurs, non protégés (avec des anti-HBs < 10 UI/mL) est faible chez l'adulte immunocompétent (compris entre 5 et 7 %).

Toutefois, il existe des facteurs de moindre réponse: sexe masculin, âge (plus de 30 ans), obésité, tabagisme et diverses situations altérant le système immunitaire, diabète, hémodialyse notamment et les traitements immunosuppresseurs. La stratégie de vaccination des nourrissons est logique, car le vaccin est très immunogène sans facteurs de moindre réponse avec une protection conférée pour au moins 20 ans, voire à vie. En l'absence de tels facteurs, le contrôle postvaccinal ne s'impose pas, sauf pour les professionnels de santé en France où un contrôle de l'immunisation est demandé.

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

On considère qu'une personne est définitivement non répondeuse si elle présente un taux d'anti-HBs inférieur à 10 UI/L après un total de six doses. Mais il existe des exemples de "non-répondeurs" protégés du fait du développement d'une immunité à médiation cellulaire non explorée en routine.

Les échecs de la vaccination et de la sérovaccination peuvent se retrouver dans la prévention de la transmission périnatale, essentiellement si les mères sont Ag HBe+ et avec une charge virale élevée (taux d'HBV-ADN supérieur à 200 000 UI/mL) et, dans ce cas, un traitement par analogue nucléotidique (lamivudine, telbivudine...) en fin de grossesse permettrait de diminuer le risque de transmission [4]. Ces échecs seraient souvent dus à l'apparition de mutants d'échappement.

En plus de l'obtention de titres d'anticorps protecteurs, les vaccins ont montré leur efficacité sur le terrain, très tôt chez les professionnels de santé puis en population générale dans différents pays avec des réductions considérables du taux de porteurs chroniques allant de 69 % à 100 % (moyenne 87 %), alors que les taux de couverture étaient de 66 % à 96 % [1]. En Italie, la prévalence de l'Ag HBs chez les enfants de 5 à 10 ans a été divisée par 10 en 5 ans. De nombreuses études ont également montré une diminution des hépatites B chez les sujets non vaccinés, suggérant un "effet troupeau" [1].

Plusieurs pays, notamment l'Asie du Sud-Est tel Taïwan, ont pu prouver que le vaccin non seulement prévenait les hépatites B chroniques, mais permettait de réduire significativement les hépatocarcinomes.

### Couverture vaccinale en France

Les taux de couverture vaccinale ont connu d'importantes variations du fait

des polémiques et des changements de stratégie. En France, le niveau de couverture vaccinale contre hépatite B a considérablement progressé chez les nourrissons depuis le remboursement du vaccin hexavalent [5] : la proportion de nourrissons ayant initié la vaccination à l'âge de 6 mois a progressé de 59 points (86,3 % en 2014 vs 26,8 % en 2007), et la proportion de ceux ayant reçu un schéma vaccinal complet à 24 mois a gagné quant à elle près de 42 points (72 % en 2014 vs 35 % en 2007). La situation chez les adolescents est en revanche très préoccupante, puisqu'en 2014 seulement un tiers (32,5 %) a reçu une vaccination complète ; de plus, ces taux sont en baisse ces dernières années [6]. Si on n'engage aucune action de rattrapage, les adolescents d'aujourd'hui seront des générations sacrifiées (aux âges exposés à un risque maximal d'infections), en attendant que les nourrissons vaccinés avec l'hexavalent deviennent des adolescents.

Les professionnels de santé sont globalement bien vaccinés, mais une faible proportion des drogués, tatoués, ou sujets à partenaires multiples consultants pour infections sexuellement transmissibles ne sont pas vaccinés [7]. De même, des femmes enceintes échappent au dépistage, et les nouveau-nés de mères Ag HBs+ ne bénéficient pas tous de la sérovaccination à la naissance.

Au niveau national, nous ne sommes donc pas "vers la fin du tunnel" [8], à cause d'une défiance et de polémiques visant non pas l'efficacité du vaccin mais sa tolérance.

### Polémiques sur la tolérance du vaccin

Le vaccin a très tôt été accusé de pouvoir transmettre le virus du SIDA (1983), vu son origine plasmatique.

Plus tard (2000), il a été accusé de provoquer des neuropathies pour les présentations contenant du thiomersal. Or, ce sel mercuriel était présent à des doses non toxiques, et était rapidement éliminé dans les selles des nourrissons. Les experts considèrent qu'il n'existe pas d'arguments sérieux permettant d'incriminer le thiomersal présent dans certains vaccins [9]. L'accusation d'induire des leucémies (2002) a été rapidement balayée du fait d'erreurs méthodologiques grossières.

Toutefois, les polémiques les plus vives tiennent à l'adjuvant, l'hydroxyde d'aluminium, suspecté d'être un agent causal de pathologies neurodégénératives, notamment de sclérose en plaques dès 1994, puis plus récemment (2001) de myofasciites à macrophages.

Les vaccins produisent des pics sériques d'Al à chaque injection, mais la courbe de l'aluminium vaccinal rejoint la ligne basale en 1 à 3 jours. Le taux est de l'ordre de 0,1 mg d'Al, bien plus bas que les 4 mg taux estimé pour une dose minimale toxique [10].

Des épisodes aigus de démyélinisation ont été rapportés après vaccination, notamment avec administration d'un vaccin contre l'hépatite B. Mais il est indispensable de rappeler qu'en France, chaque année, surviennent spontanément entre 2 000 et 2 500 nouveaux cas de sclérose en plaques, surtout chez les jeunes de 20 à 40 ans (moyenne d'âge proche de 30 ans), avec une prédominance pour le sexe féminin. L'âge semble être un facteur essentiel. De ce fait, toute vaccination "de masse" touchant ces tranches d'âge risque d'induire des associations temporelles entre vaccination et SEP [1].

L'hypothèse évoquée d'homologie de séquence entre antigène vaccinal et myéline ne tient pas. Plusieurs études ont recherché une relation entre vaccination contre l'hépatite B et sclérose

en plaques (SEP), ou épisode aigu de démyélinisation (EAD), en France et à l'étranger. Il s'agit d'études cas-témoin ou études de cohorte, voire recherche de poussées après vaccination chez des porteurs de SEP [1]. Seules deux études, l'une réalisée chez l'adulte [11], l'autre en France chez l'enfant [12], tendaient à démontrer un lien. Cependant, des biais méthodologiques ont été relevés par l'OMS et les autorités de tutelle, notamment pour le second du fait d'analyse de sous-groupes très critiquables sur le plan statistique.

En résumé, si un surrisque existe, il est faible, scientifiquement impossible à démontrer (tout comme, bien sûr, un risque nul).

La myofasciite à macrophages (MFM) est une lésion inflammatoire localisée au point d'injection avec infiltration des fibres musculaires par des macrophages chargés d'hydroxyde d'aluminium. Ce "tatouage vaccinal" – signature de l'injection de vaccin – serait, pour une équipe française [13], impliqué dans un syndrome clinique à expression systémique avec fatigue chronique, douleurs musculaires et arthralgies, voire des dysfonctions cognitives. Si l'on peut conclure à un lien de causalité entre un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la lésion histologique de MFM, on ne retrouve pas de relation entre les signes systémiques (et l'entité clinique très floue) et la lésion histologique. Les modèles animaux ne sont pas concluants, on manque d'études cas-témoins. De plus, les séries publiées proviennent d'une seule équipe au monde. Récemment, a été décrit un syndrome dit ASIA (*Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants*) visant à inclure la myofasciite à macrophages.

Le Haut-Conseil de santé publique a publié un important rapport en 2013 sur "Aluminium et vaccins" [14] au

terme duquel il "*estime que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfiques/risques.*"

Alors que l'implication du vaccin dans ces pathologies n'est pas prouvée, des associations fondées à l'initiative ou avec le concours de médecins se sont créées, et ont trouvé un grand écho médiatique [8]. Les patients souffrant de pathologies souvent auto-immunes ont cru pouvoir trouver des responsables à leur pathologie, le vaccin, les fabricants de vaccins, l'état et obtenir des indemnisations. Enfin, la justice – qui ne retenait jusqu'alors des effets indésirables que s'il y avait un lien de causalité "scientifique" entre injection vaccinale et manifestations cliniques fondé sur des preuves – a retenu et condamné des fabricants de vaccins alors qu'il y avait seulement une coïncidence temporelle entre administration de vaccin et apparition des symptômes, donc des présomptions sans arguments scientifiques [8]. Des mises en examen de responsables de laboratoires ont eu lieu pour "tromperie aggravée", "homicide involontaire", sans qu'à ce jour des suites judiciaires aient été données à ces mises en examen.

Cette réalité judiciaire contribue à conforter la population et une partie du corps médical à soupçonner le vaccin contre l'hépatite B [8].

## Conclusion

Le vaccin contre l'hépatite B est l'un de ceux ayant la plus grande efficacité parmi le champ de vaccins disponibles. Il protège contre les hépatites aiguës, fulminantes, chroniques, hépatocarcinomes à VHB. C'est, historiquement, le premier vaccin susceptible de prévenir un processus cancéreux.

Ce vaccin confère une bonne immunité postvaccinale facilement mesurable de longue durée (titrage aisé des anti-HBs); il est facilement intégrable dans un calendrier vaccinal, bien toléré et recommandé par l'OMS depuis 1997 pour tous les pays, indépendamment de leur niveau d'endémicité.

De ce fait, le vaccin est intégré dans les calendriers vaccinaux de presque toute la planète... Or, la France est mère des polémiques notamment antivaccinales. Cela a pour conséquence des taux de couverture acceptables pour les nourrissons, insuffisants voire inacceptables pour les autres classes d'âge et pour les groupes dits "à risque", alors que tout le monde est exposé (30 % de modes de transmission non identifiés).

Alors que nous étions des *leaders* mondiaux pour ce vaccin dès 1975, nous apparaissions être de très mauvais élèves du fait de polémiques essentiellement franco-françaises, et nous gardons le même nombre de porteurs chroniques... 40 ans plus tard.

Cette situation n'est pas acceptable, et il apparaît indispensable de relancer la promotion de ce vaccin et la vaccination de la population générale nourrissons-adultes telles qu'indiqué dans le projet de "Politique nationale d'amélioration de la vaccination 2012-2017" [15]. Cela passe particulièrement par la facilitation de l'accès à la vaccination, l'incitation à la vaccination, l'amélioration du suivi et l'évaluation de la politique vaccinale, ce qui suppose des moyens humains et matériels et une politique claire, volontariste et cohérente.

## Bibliographie

1. DENIS F. Vaccination contre l'hépatite B. *Encyclopédie Méd Chir (Hépatologie)*, Volume 7-015-B-32. 2012.

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

2. ANTONA D, LEFORT MJ, LEVY-BRUHL D. Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en France, 2004-2007. *Bull Épidemiol Hebd*, 2009; (20-21):196-199.
3. ANTONA D, LEFORT MJ, LARSEN C *et al*. L'infection par le virus de l'hépatite B : une maladie sexuellement transmissible. *Bull Épidemiol Hebd*, 2011;(26-27-28): 307-310.
4. BACQ Y, GAUDY-GRAFFIN C. Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B : nouveaux concepts. *Virologie*, 2013;17:243-252.
5. DENIS F, COHEN R, MARTINOT A, STAHL JP *et al*. Evolution of hepatitis B vaccine coverage in France between 2008 and 2011. *Méd Mal Inf*, 2013;43:272-278.
6. GAUDELUS J, MARTINOT A, DENIS F *et al*. Vaccinologie 2012 : la couverture vaccinale des adolescents reste très insuffisante. *Médecine & Enfance*, 2013:241-245.
7. DENIS F, ABITBOL V, AUFRÈRE A. Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie. *Méd Mal Inf*, 2004;34:149-158.
8. PIROTH L. Vaccination contre l'hépatite B : vers la fin du tunnel ? *Virologie*, 2011;15: 215-221.
9. ORENSTEIN WA, PAULSON JA, BRADY MT *et al*. Global vaccination recommendations and Thimerosal. *Pediatrics*, 2013;131:149-150.
10. KEITH LS, JONES DE, CHOU CH. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*, 2002;20:S13-S17.
11. HERNAN MA, JICK SS, OLEK MJ *et al*. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*, 2004;63:838-842.
12. MIKAELOFF Y, GARIDADE G, SUISSA S *et al*. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*, 2009;72:873-880.
13. GHERARDI RK, COQUET M, CHÉRIN P *et al*. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet*, 1998;352:347-352.
14. Haut Conseil de la Santé Publique. Aluminium et vaccin. Rapport 11 juillet 2013, 61 p.
15. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé DGS : Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2014. Disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme\\_national\\_d\\_amelioration\\_de\\_la\\_politique\\_vaccinale\\_2012-2017\\_2\\_.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_d_amelioration_de_la_politique_vaccinale_2012-2017_2_.pdf)

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Votre validation DPC aux 17<sup>es</sup> JIRP

Les JIRP sont particulièrement fières de proposer un DPC en partenariat avec la Société Française de Pédiatrie (SFP), Société savante représentative de la pédiatrie, garante tant de la qualité scientifique et de la rigueur du processus que de l'indépendance des DPC qu'elle parraine, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas dans la jungle des formations DPC actuellement proposées.

Les 17<sup>es</sup> JIRP vous proposent donc une session DPC : *Messages clés en Ophtalmopédiatrie* le jeudi 31 mars de 17 h 30 à 18 h 30. Le numéro de ce DPC, enregistré sur le site de la SFP, est le **40841500009**.

Ce partenariat est également salué par la SFP, et Mme le Pr Brigitte Chabrol, Présidente de la SFP, nous a adressé le message ci-dessous.



→ Pr B. CHABROL  
Présidente de  
la Société Française  
de Pédiatrie



D'après la HAS, le développement professionnel continu (DPC) est un dispositif d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, associant la formation continue et l'analyse des pratiques professionnelles. Il s'adresse à l'ensemble des professionnels de santé. Il constitue une obligation individuelle qui s'inscrit dans une démarche permanente d'amélioration de la qualité des soins.

Pour nous pédiatres, ce processus est essentiel, notre spécialité étant en développement constant à l'image des enfants dont nous avons la charge.

Au cours des dernières décennies, la pédiatrie s'est ainsi complexifiée et spécialisée du fait de l'identification croissante de maladies rares ou génétiques, de la prise en charge spécialisée de pathologies aiguës banales ou graves, et de la prise en charge spécialisée de pathologies complexes ou chroniques spécifiques à l'enfant (prématurité et malformations congénitales, cardiopathies congénitales, leucémies et cancers, troubles du développement, épilepsie, maladies métaboliques, handicap de l'enfant, néphropathies et insuffisance rénale hémodialysée, malformations digestives ou maladies inflammatoires intestinales, maladies endocriniennes congénitales ou diabète de l'enfant, malformations pulmonaires ou pathologies chroniques comme la mucoviscidose et asthme, etc.). Le champ des connaissances et des compétences, non seulement à acquérir mais également à mettre à niveau, a donc considérablement augmenté.

Le DPC représente de ce fait une démarche essentielle pour la visibilité de la Pédiatrie, la reconnaissance des spécificités pédiatriques et la qualité des enseignements délivrés aux praticiens pédiatres ou non. La Société Française de Pédiatrie a donc développé des actions de DPC pour permettre à tout pédiatre, quel que soit son mode d'exercice : libéral, hospitalier, communautaire..., d'y avoir accès.

La formation DPC proposée par les **17<sup>es</sup> Journées Interactives de Réalités Pédiatriques** et intitulée *Messages clés en Ophtalmopédiatrie*, sous la responsabilité scientifique du Pr Brémond-Gignac, s'inscrit totalement dans cette démarche associant indépendance, rigueur et qualité scientifique.



## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

# Vaccins méningococciques

**RÉSUMÉ :** Si nous disposons enfin de vaccins antiméningococciques actifs contre la majorité des souches virulentes, leur indication soulève de nombreuses questions : l'épidémiologie du méningocoque est éminemment changeante dans le temps et dans l'espace, ce qui exige une surveillance épidémiologique constante, la durée de protection induite est encore mal connue pour les vaccins conjugués et le vaccin recombinant B dont le caractère totalement innovant fait que beaucoup de données manquent, en particulier son efficacité dans la vraie vie.

Pour ce qui est de la France, concernant le vaccin méningococcique C conjugué, il est impératif d'obtenir une couverture vaccinale de l'ordre de 90 % dont nous sommes loin. Enfin, il est évident que les vaccins non conjugués n'ont guère de place maintenant.



→ PH. REINERT  
InfoVac France, CH CRÉTEIL.

**A**vec la disparition des méningites à *Hæmophilus b* grâce à la vaccination – et les résultats spectaculaires obtenus par le vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences – le méningocoque demeure pratiquement le seul responsable de méningites bactériennes, souvent mortelles. La mise au point de vaccins polysaccharidiques A-C et ACWY a permis d'arrêter de nombreuses épidémies, mais ces vaccins n'étant efficaces qu'après l'âge de 2 ans, leur faible durée

d'action (environ 3 ans) et surtout leur inefficacité sur le portage pharyngé expliquent leurs résultats modestes.

Un grand progrès fut réalisé par la conjugaison du polysaccharide à une protéine, rendant ces vaccins actifs dès les premiers mois de vie, d'une action prolongée plusieurs années et enfin ayant un effet sur le portage pharyngé expliquant leur efficacité indirecte : les enfants vaccinés protégeant les enfants non vaccinés (*tableau I*).

Vaccin polysaccharidique Réponse thymo-indépendante	Vaccin conjugué Réponse thymo-dépendante
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pas avant 2 ans</li> <li>– Modeste</li> <li>– Variable quantitativement</li> <li>– Courte durée</li> <li>– Hyporéactivité possible</li> <li>– Efficacité moindre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dès les premiers mois de vie</li> <li>– Intense (et bactéricide)</li> <li>– Plus constante</li> <li>– Durée prolongée</li> <li>– Effet rappel</li> <li>– Efficacité &gt; 95 %</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'effet sur le portage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effet sur le portage</li> <li>– → Immunité collective</li> <li>– Pression de sélection</li> </ul>

TABLEAU I : Vaccins polysaccharidiques et conjugués.

# LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

Les vaccins méningococciques C conjugués ont obtenu des résultats spectaculaires dans de nombreux pays. On propose même maintenant une injection vers 12 mois qui, si la couverture vaccinale est rapidement élevée (> 80 %), entraîne une protection indirecte des nourrissons non vaccinés, alors que la méningite à méninge est fréquente au cours de la première année [1].

Malheureusement, la France, incapable d'obtenir une couverture vaccinale élevée à 1 an, n'a pas encore réussi ce pari. Une étude récente sur la non-motivation de nombreux médecins vis-à-vis de ce vaccin, liée à l'action des ligues antivaccinales, explique cet échec (fig. 1, enquête DREES, juillet 2014).

Plus récemment, des vaccins ACWY conjugués se sont montrés remarquablement efficaces. Enfin, un vaccin méningococcique conjugué (MenAfriVac), qui était prêt depuis de nombreuses années (!), vient d'être largement utilisé en Afrique où chaque année survenaient des épidémies de méningites A, faisant des dizaines de milliers de morts [2].

Restait le méningocoque B, principal responsable en Europe. Il a été impossible de réaliser un vaccin à partir des polysides capsulaires, contrairement aux autres sérogroupe ACW et Y. C'est grâce à la génétique inverse qu'un vaccin protégé a pu être mis au point. Il est capable de provoquer la synthèse d'anticorps bactéricides contre 80 % des

méningocoques B circulant en Europe. Malheureusement, il ne semble pas induire d'immunité muqueuse, n'entraînant donc pas d'immunité indirecte, à la différence des vaccins conjugués [3].

Pour conclure, alors que nous disposons de vaccins méningococciques contre tous les sérogroupe A, B, C, W et Y que nous espérons depuis tant d'années, on est surpris devant le peu d'enthousiasme des médecins, des autorités sanitaires et des familles !

### Quelques données fondamentales

Bien qu'étant un pathogène redouté du fait de la gravité des infections et de leur survenue épidémique, *Neisseria meningitidis* doit être considéré comme un commensal de l'oropharynx de l'homme. Il ne survit pas dans l'environnement. L'homme est donc le seul réservoir de virus.

L'introduction de nouvelles techniques (*Multilocus sequence typing* [MLST]) a permis d'isoler quatre complexes clonaux particulièrement virulents, augmentant leur capacité de dissémination et de capacité de franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Ces découvertes ont permis la réalisation du vaccin méningococcique B recombinant.

Une autre grande particularité du méningocoque est la grande variabilité dans le temps et dans l'espace de l'épidémiologie des sérogroupe (fig. 2) [4].

Ainsi, l'Europe a vu se répandre le sérogroupe C, alors que le sérogroupe W (anciennement W135) a provoqué de graves épidémies à La Mecque, puis au Burkina Faso où régnait en maître le sérogroupe A. En France, le sérogroupe B domine, mais depuis 2 ans le C est en progression, les autres sérogroupe étant plus rares (fig. 3).

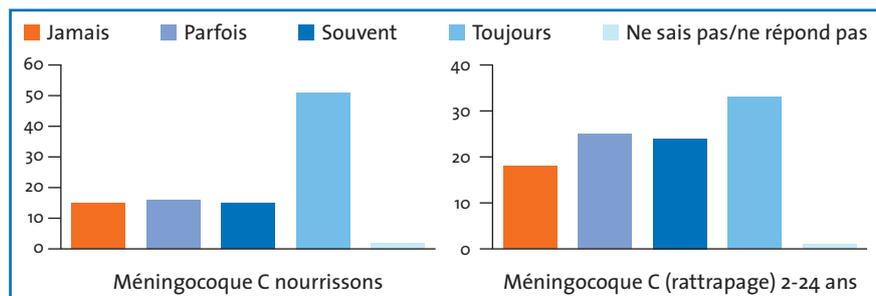


FIG. 1: Recommandations des médecins généralistes à propos de divers vaccins chez différents publics.

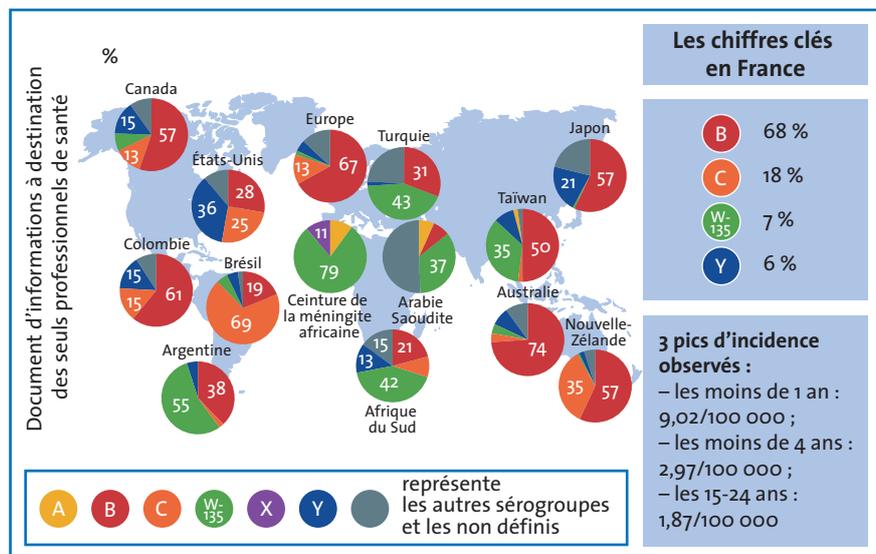


FIG. 2: Distribution mondiale des principaux sérogroupe pathogènes de *Neisseria meningitidis*.

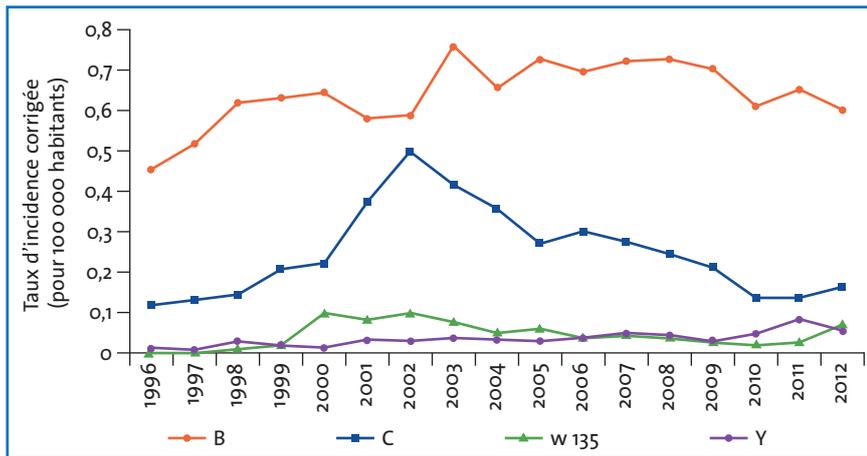


FIG. 3 : Taux d'incidence des sérogroupes B, C, W et Y.

Aux États-Unis, le séro-groupe Y tient une place de plus en plus importante, alors qu'il est confidentiel en Europe. On comprend pourquoi le choix d'un vaccin peut être délicat pour un pays donné et, *a fortiori*, pour les voyageurs : la **figure 2** est un instantané 2013 qui sera sans doute faux d'ici peu [5].

En France, les dernières données non publiées montrent que les courbes des séro-groupe C et B se rapprochent, prouvant une fois de plus que la recommandation de la vaccination contre le méningocoque C n'est pas appliquée.

## Vaccins disponibles

### 1. Vaccins polysaccharidiques

Nous avons vu les avantages et inconvénients de tels vaccins. Ils ont un mérite : leur relatif faible coût en comparaison des vaccins conjugués. Le vaccin méningococcique A-C est le plus anciennement utilisé ; il a prouvé son efficacité dans de grandes épidémies, comme celle survenue au Brésil en 1974 où son efficacité a été évaluée à 74 % [6].

En revanche, la durée de la protection induite par le vaccin A-C ne dépasse pas 2 à 3 ans, ce qui rend nécessaire des

rappels fréquents. Contre toute attente, on a constaté une **hyporéactivité** de ces vaccins : les taux d'anticorps antipneumococciques pouvant diminuer au fur et à mesure des rappels ! En pratique, on dispose d'un vaccin méningococcique A-C, contenant 50 mg de chacun de deux polysides. Une protection apparaît 10 jours après l'injection.

Un vaccin ACWY est aussi disponible. Il a les mêmes avantages et inconvénients que le vaccin méningococcique A-C. Il a son intérêt dans les régions touchées par les sérogroupes W ou Y. Il a donc peu d'indication en France (Mencevax).

#### • Effets indésirables

Les effets indésirables sont rares (environ 2 %). Il s'agit d'érythème au point d'injection ou de fièvre modérée pendant 24 à 48 heures. Il n'existe aucune contre-indication, même pendant la grossesse.

#### • Efficacité

Ces vaccins sont efficaces en cas d'épidémie, permettant de réduire le taux d'infection, mais non le portage, d'où la nécessité d'une chimioprophylaxie par la rifampicine. Le vaccin ACWY est recommandé pour les pèlerins se rendant à La Mecque.

### 2. Vaccins conjugués

#### • Vaccin méningococcique C conjugué (*Menjugate, NeisVac, Meningitec*)

Bien que l'incidence des infections invasives à méningocoque C soit relativement faible en France, comparative-ment au séro-groupe B, la disponibilité d'un vaccin méningococcique C conjugué – remarquablement efficace et bien toléré – a fait que dès 2002 le Comité technique des vaccinations a recommandé dans un premier temps une vaccination ciblée pour les sujets à risque :  
 – sujets ayant subi une greffe médullaire ou traités par anticorps anti-C5A ;  
 – enfants entre 2 mois et 2 ans, porteurs d'un déficit en properdine, ayant une asplénie fonctionnelle ou anatomique, ou souffrant d'un déficit en fractions terminales du complément ;  
 – sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque de séro-groupe C ;  
 – sujets vivant dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque C est particulièrement élevée.

En 2009, devant les excellents résultats obtenus dans certains pays – comme la Grande-Bretagne où la vaccination systématique des enfants entre 1 an et 24 ans a fait disparaître les méningites à méningocoque C qui était la première cause de mortalité des adolescents (par maladie infectieuse) – le Haut Conseil de santé publique a recommandé la vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois, avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué. Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie, et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe devant protéger les nourrissons non vaccinés, la vaccination à une dose fut recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus. Malheureusement, avec le faible taux de couverture vaccinale actuel (**fig. 1**), de nombreux cas de méningites surviennent chez les

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

moins de 1 an. En 2013, seuls 30 % des 12-13 mois étaient vaccinés, le taux atteignant 12,4 % chez les adolescents de 14-15 ans, qui sont les plus à risque [7].

• **Vaccin méningococcique A conjugué : les pires épidémies (africaines) enfin vaincues [8] (fig. 4)**

Régulièrement, dans 26 pays africains subsahariens, surviennent les plus grandes épidémies connues, menaçant plus de 400 millions d'individus. Elles sont dues au méningocoque A essentiellement (100 000 morts entre 1988 et 1997). Depuis 2010, un vaccin méningococcique A conjugué (MenAfriVac) a entraîné une quasi-disparition de la maladie, alors que les vaccins A-C avaient été des échecs. Malheureusement, l'apparition de souches W au Burkina Faso risque d'assombrir ce conte de fée.

• **Vaccins méningococciques ACWY conjugués (Menveo, Nimenrix)**

Suivant le même principe de conjugaison, plusieurs vaccins méningococciques conjugués ACWY sont disponibles : ils sont d'une grande uti-

lité dans certains pays touchés par ces sérogroupes ainsi que pour les sujets à risques [9].

**3. Vaccins méningococcique B : que de déboires !**

La similarité immunologique de la capsule du méningocoque B avec un antigène présent sur les cellules neuronales humaines explique la non-immunogénicité de cette capsule.

Dans un premier temps, des vaccins à base de vésicules de membrane externe (OMV) furent testés. Les protéines des vésicules des membranes externes se montrèrent les plus antigéniques. Malheureusement, ce type de vaccins est souche-dépendant. Cela veut dire que le vaccin est adapté à une épidémie précise, où une seule souche de méningocoque B est impliquée. Une telle situation s'est rencontrée à Cuba, en Norvège et en Nouvelle-Zélande, et la mise au point rapide d'un vaccin "taillé sur mesure" a permis d'arrêter ces épidémies [10].

Plus récemment, en Seine-Maritime, une épidémie due à un méningocoque (souche B14:P1.7,16 du même complexe

clonal ST-32), identique à la souche norvégienne, a pu être arrêtée grâce au vaccin norvégien (MenBvac) [11].

Cependant, on devine les problèmes théoriques et pratiques que ces vaccins soulèvent :

- ils doivent être disponibles rapidement ;
- ils doivent être fabriqués à partir de la souche épidémique responsable ;
- leur marché est toujours restreint, et ne sont donc pas exportables ;
- sur le plan immunologique, ils nécessitent plusieurs injections. L'action sur le portage est modeste. Enfin, la durée de l'immunité ne dépasse pas 2 à 3 ans.

Au total, l'efficacité est comprise entre 70 et 87 %.

**4. Les vaccins recombinants**

Après avoir séquencé le génome du méningocoque B, il fut possible d'isoler certains gènes producteurs d'antigènes inducteurs d'anticorps bactéricides, en les intégrant au colibacille par la technique de l'ADN recombinant. Ce remarquable travail de **génétique inverse** a conduit au choix de quatre protéines :

- fHbp (lipoprotéine de surface ou *factor H-binding protein*) : elle se lie au facteur H qui inhibe la voie alterne du complément ;
- NHBA (protéine de fusion ou *Neisseria heparin-binding antigen*) : elle est présente sur presque toutes les souches de méningocoque B ;
- NADA protéine recombinante (ou *Neisseria adhesin A*) : elle permet l'adhésion et la pénétration du méningocoque dans les cellules épithéliales ;
- OMV : elle est extraite des vésicules de membrane externe (ou *Outer membrane vesicles*), identique au vaccin vésiculaire de Nouvelle-Zélande, et se comporte comme un adjuvant des trois autres protéines [12].

Un vaccin révolutionnaire (Bexsero) a pu obtenir une AMM européenne après

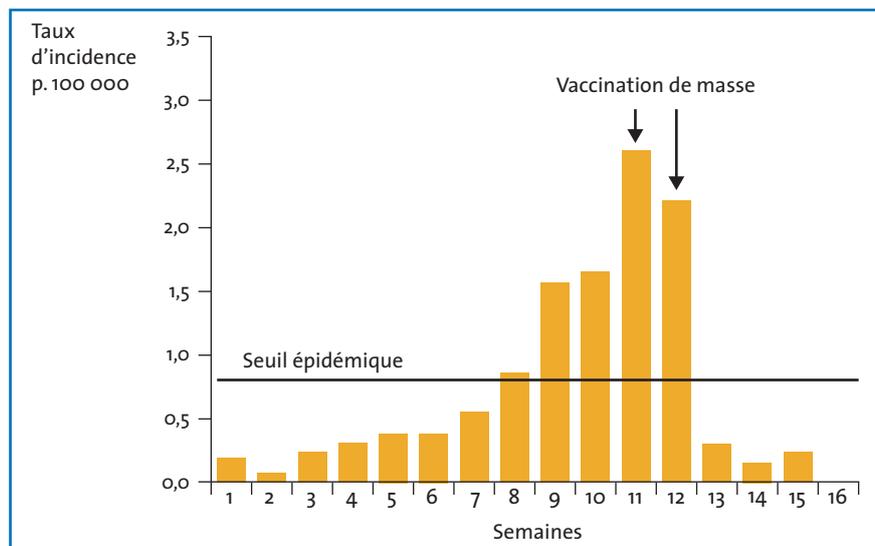


FIG. 4 : Épidémie de méningite à méningocoque (Bozoum, République centrafricaine, 1992).

8 études dont 7 essais contrôlés et randomisés. De conception totalement différente des vaccins précédents, s'il est incontestable qu'il induit des anticorps protecteurs contre plus de 80 % des souches isolées en Europe, d'autres études sont en cours, en particulier en Grande-Bretagne, pour mieux cibler son efficacité "dans la vraie vie".

C'est finalement un schéma à trois doses qui a été retenu (2, 4, 6 mois), avec un rappel au cours de la deuxième année. On obtient ainsi une séroprotection comprise entre 84 % et 100 % suivant les antigènes, une persistance des anticorps à 12 mois avec un effet rappel, mais en revanche une évanescence des anticorps 40 mois plus tard, ce qui justifiera un rappel tardif.

#### • Efficacité clinique

L'épidémiologie du méningocoque B ne permet pas d'essais cliniques sur le terrain. En effet, le nombre relativement faible de cas (400/an en France) n'a pas permis de telles études. Cependant, la Grande-Bretagne vient de proposer une vaccination généralisée des nourrissons. Pour l'instant, une étude récente, effectuée à Princeton lors d'une épidémie de méningites à méningocoque B chez de jeunes adultes, a montré que la vaccination généralisée par Bexsero avait arrêté l'épidémie, mais n'avait pas du tout modifié le portage du méningocoque chez les étudiants vaccinés [13].

#### • Tolérance

Une réaction fébrile (> 38 °C) est retrouvée dans plus de 10 % des cas. Celle-ci est encore plus fréquente quand le vaccin est coadministré avec les vaccins DT-Polio + coqueluche ou Prevenar. Ces réactions peuvent être prévenues par l'administration préventive de paracétamol sans conséquence sur la réponse immune. Pour ces effets adverses, on comprend la relative réticence des médecins et des familles.

Pour conclure, insistons encore sur l'importance de la vaccination contre la méningocoque C. Au cours du dernier trimestre 2015, les Agences régionales de santé (Limousin, Rhône-Alpes) ont déclaré 4 décès dus à une souche particulièrement virulente de méningocoque C. L'amélioration de la couverture vaccinale contre le méningocoque C est une **urgence** pour la France.

#### Bibliographie

1. FLORET D. Vaccination contre le méningocoque C : quoi de neuf ? *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2010;13:144-150.
2. OMS Méningococcies en Afrique, ceinture de la méningite, saison 2006 <http://www.who.int/wer/2006/wer8113.pdf>
3. TAHA MK, DEGHMANE A E. Vaccins anti-méningococciques et développement des vaccins contre le méningocoque B. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2010;13:156-160.
4. HARRISON LH, TROTTER CL, RAMSAY ME *et al.* Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009;27:B51-B53.
5. Épidémiologie des infections invasives à méningocoque en France. *BEH*, 2014;1-2.
6. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales, 21 mars 2015. [sante.gouv.fr](http://sante.gouv.fr)
7. CAMPBELL H, BORROW R, SALISBURY D. Meningococcal C conjugate vaccine : The experience in England and Wales. *Vaccine*, 2009;27:s20-s9.
8. REINERT PH. La lutte contre la méningite à méningocoque en Afrique : ne criions pas trop tôt victoire ! *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2014;17: 235-241.
9. SNAPE MD, PERRETT KP, FORD KJ *et al.* Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008;299:173-184.
10. HOLST J, FEIRING B, NAESS IM *et al.* The concept of "tailor-made" protein-based outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. *Vaccines*, 2005;23: 2202-2205.
11. PARENT DU CHATELET I, TAHA MK, SESBOUE C *et al.* Increased incidence of invasive meningococcal disease in Seine Maritime. The evolving epidemiology due to the B 14:P1.7,16 strain. *Arch Pediatr*, 2007;14: 537-540.
12. MARTIN N, SNAPE MD. A multicomponent serogroup B meningococcal vaccine is licensed for use in Europe: what do we know, and what are we yet to learn? *Expert Rev Vaccines*, 2013;12:837-858.
13. SOETERS HM, McNAMARA LA, WHALEM *et al.* Serogroup B Meningococcal Disease Out break and Carriage Evaluation at a College-Rhode Island 2015. *Morb Mortal Wkly*, 2015;64: 606-607.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

# Vaccination rotavirus : bénéfice ou risque ? “Le paradoxe français”

**RÉSUMÉ :** Deux vaccins, RotaTeq et Rotarix, possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention des infections à rotavirus. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé la vaccination de tous les nourrissons contre les gastroentérites aiguës à rotavirus en France en novembre 2013. Cette vaccination n'a pas été inscrite au calendrier vaccinal français, car l'admission au remboursement des vaccins et leur prix n'avaient pas encore été déterminés. Cette procédure d'inscription ne se fera pas car le HCSP, au vu des derniers éléments du rapport bénéfices/risques, a décidé de suspendre sa recommandation dans un avis daté d'avril 2015.

Les objectifs de la recommandation vaccinale étaient de prévenir les cas de gastroentérite aiguë à rotavirus chez les nourrissons, par conséquent la morbi-mortalité et le coût économique de ces infections.



→ J.-P. OLIVES

Gastroentérologie et Nutrition,  
Hôpital des Enfants, TOULOUSE.

Les deux vaccins, RotaTeq et Rotarix, font l'objet d'un suivi national renforcé des effets indésirables par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) depuis 2012. L'objectif est de suivre l'évaluation du risque d'invagination intestinale aiguë dans la population pédiatrique à laquelle ils s'adressent, c'est-à-dire les enfants âgés de moins de 6 mois. La suspension de la recommandation française fait suite à l'évolution défavorable de certains cas d'invagination intestinale aiguë. Selon le bilan national de pharmacovigilance, 47 cas d'invagination intestinale aiguë ont été notifiés depuis mai 2006. L'évolution des cas a été défavorable dans 14 cas, nécessitant une intervention chirurgicale, 2 enfants sont décédés. Lorsque la prise en charge d'un cas d'invagination intestinale est réalisée sans délai et de façon adaptée, notamment par radiologie interventionnelle, l'évolution est constamment favorable.

Mais les effets indésirables observés en France ont montré que ces conditions n'étaient pas toujours réunies. Ainsi, compte tenu de l'évolution défavorable de ces cas d'invagination intestinale aiguë et ne pouvant exclure que de telles situations se reproduisent, les autorités ont préféré suspendre la recommandation de vacciner tous les nourrissons contre les infections à rotavirus en France en précisant : *“il n'est pas attendu d'impact de la vaccination antirotavirus sur la santé publique. Le service médical rendu est insuffisant pour justifier la prise en charge des deux vaccins par la solidarité nationale.”*

## Bref rappel de la saga des vaccins rotavirus

Le rotavirus a été isolé en 1973 par Bishop [1], et a rapidement été identifié comme une cause majeure de gastroentérite aiguë (GEA) sévère chez

l'enfant dans le monde. Avant l'introduction de la vaccination, environ 500 000 enfants âgés de moins de 5 ans mouraient chaque année d'infections à rotavirus, la majorité vivant dans les pays à faible niveau socio-économique [2]. Dans les pays industrialisés, la mortalité est faible, mais le poids économique est considérable puisque le risque pour un enfant âgé de 1 mois à 5 ans de faire une GEA due à un rotavirus est de 1/1.

Pour ces raisons, le développement d'un vaccin contre le rotavirus a été considéré comme une priorité par l'OMS [3]. En 1998, un vaccin efficace (RotaShield) a été introduit aux États-Unis [4], puis retiré du marché après moins d'une année d'utilisation, en raison de la survenue d'une association rare avec des cas d'invagination intestinale aiguë [5]. Deux nouveaux vaccins atténués vivants oraux, basés chacun sur une approche différente, ont été développés et mis sur le marché depuis 2006 [6]: un vaccin pentavalent à partir d'une souche bovine (RotaTeq) et un vaccin humain monovalent (Rotarix).

L'introduction de ces vaccins a d'abord été recommandée sur le continent américain et en Europe par l'OMS, du fait de leur bonne efficacité démontrée dans deux essais cliniques dans ces pays [7]. En 2009, cette recommandation a été étendue à tous les pays [8], et la commission *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI) s'est engagée à permettre la mise à disposition pour les pays très défavorisés.

En France, en novembre 2013, le Haut Conseil de la santé publique (HSCP) avait recommandé l'introduction de la vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus sous conditions d'un ratio coût/efficacité acceptable, ainsi que la poursuite du suivi renforcé de pharmacovigilance relatif à la notification des invaginations intestinales aiguës (IIA) dont le risque

devait faire l'objet d'une information aux familles [9].

La survenue d'effets indésirables graves dont certains ont entraîné la mort de nourrissons après vaccination contre les infections à rotavirus, a conduit le HCSP à reconsidérer sa position relative à cette vaccination: "*compte tenu de l'évolution dramatique de certains cas rapportés d'IIA (décès, résections), probablement liée à une prise en charge tardive, le HCSP suspend la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus pour la population générale, en raison du fait que l'on ne peut exclure que de telles situations se reproduisent.*"

Le HCSP rappelle par ailleurs que, si cette vaccination est pratiquée à titre individuel et dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), le médecin doit informer la famille de l'enfant vacciné du risque d'invagination intestinale aiguë et des manifestations cliniques devant motiver une consultation en urgence [10].

En avril 2015, la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) conclut son rapport par la synthèse suivante: "*Rotarix et RotaTeq sont des vaccins oraux, vivants, atténués, ayant l'AMM depuis 2006 dans la prévention des gastroentérites aiguës dues à une infection à rotavirus chez les nourrissons. L'efficacité de ces vaccins est importante mais les données actualisées de tolérance confirment l'augmentation du risque d'IIA, estimée à environ 6 cas supplémentaires pour 100 000 vaccinés. Au regard du risque d'IIA et de l'épidémiologie des gastroentérites à rotavirus en France, il n'est pas attendu d'impact de la vaccination antirotavirus sur la santé publique. Le service médical rendu par les vaccins antirotavirus Rotarix et RotaTeq est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. Avis défavorable au remboursement en*

*pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital*" [11].

### Développement des campagnes de vaccination: données d'impact, d'efficacité et de tolérance post-AMM

Aux États-Unis, la vaccination systématique des nourrissons a été recommandée en février 2006 par l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) avec le vaccin pentavalent RotaTeq à raison de trois doses orales chez les enfants âgés de 2, 4 et 6 mois. En 2008, le vaccin monovalent Rotarix a été introduit avec un schéma à deux doses à 2 et 4 mois. La vaccination avec le vaccin monovalent a été également introduite en 2006 au Brésil. Aux États-Unis, la couverture vaccinale était de 74 % (au moins une dose) au 30 juin 2009 [12], et l'introduction de la vaccination semble avoir un impact rapide et important sur l'épidémiologie des infections. D'autres pays ont suivi progressivement après décision des autorités de santé sur la base d'estimations d'impact sur la mortalité et de coût/efficacité.

La surveillance post-AMM est nécessaire afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance dans les conditions réelles sur le terrain. Des données sont maintenant disponibles pour les États-Unis, l'Australie, la Belgique et certains pays d'Amérique du Sud [13, 14].

Les données les plus complètes sont celles des États-Unis, avec un recul de presque 5 ans. L'introduction de la vaccination a eu un impact considérable, semblant même supérieur à ce qui était prédit par les essais initiaux, ce qui suggère une immunité populationnelle non appréciée précédemment. Une revue des données publiée en janvier 2011 montre que les saisons épidémiques ont été retardées et diminuées depuis l'introduction du vaccin. Le résultat

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

le plus significatif était sans aucun doute l'absence de saison épidémique en 2009-2010. Le nombre total de tests de détection réalisés a diminué de 23 % et le nombre de détections positives de 86 %. Les hospitalisations, consultations aux urgences et consultations externes ont considérablement diminué chez les enfants de moins de 5 ans, mais aussi chez des enfants plus âgés non vaccinés [12, 15].

En Amérique du Sud, au Brésil, la couverture à deux doses était de 39, 72 et 77 % en 2006, 2007 et 2008 respectivement [16]. Une diminution de la mortalité de 30 et 39 % a été obtenue en 2007 et 2008. Au Mexique, le vaccin monovalent a été introduit en 2007, une diminution de 11 à 40 % des hospitalisations a été observée chez les enfants de moins de 5 ans, et une réduction marquée de la mortalité liée aux diarrhées a été rapportée [17].

En Australie, Buttery *et al.* [18] rapportent, après introduction des deux vaccins en juillet 2007, 89 à 94 % d'efficacité sur les hospitalisations dues au rotavirus chez les enfants de moins de 5 ans et 68-93 % de réduction des admissions chez les enfants de moins de 1 an. En Belgique, l'introduction du vaccin monovalent a entraîné 65 à 83 % de diminution des hospitalisations [19].

Les données d'impact dans les pays à faibles revenus ne sont pas disponibles. Selon Kim *et al.* [20], sur la base d'une couverture à 70 %, la vaccination pourrait prévenir 0,9 à 2,8 millions de morts chez les enfants de moins de 5 ans sur une période de 10 ans, 4,5 à 13,3 millions d'hospitalisations et 41 à 107 millions de consultations. Chandran *et al.* [21] estiment, sur la base de la couverture du vaccin DT-Polio, que la vaccination contre le rotavirus pourrait éviter 166 000 décès chez les enfants de moins de 5 ans chaque année.

En France, compte tenu qu'une généralisation de la vaccination n'a pas été possible, seules des données provenant d'un travail basé sur une modélisation mathématique, publié par F. Huet [22], permettent de calculer les effets potentiels d'une vaccination systématique des nourrissons. En étudiant le devenir d'une cohorte d'enfants de 1 jour à 5 ans, les auteurs montrent que 336 738 épisodes de gastroentérite à rotavirus surviendraient et seraient à l'origine de 14 décès, de 33 386 hospitalisations et de 279 000 jours d'arrêts de travail pour les parents. Le coût de la prise en charge de ces enfants serait de 63 millions d'euros pour la Sécurité sociale et de 117 millions d'euros de coût indirect pour la collectivité. Si tous les enfants de la cohorte étaient vaccinés, en prenant les résultats de l'étude de développement du vaccin RotaTeq, 11 décès et 249 000 épisodes de gastroentérite seraient évités, ainsi que 27 500 hospitalisations, 6 000 infections nosocomiales, plus de 100 000 consultations médicales et 206 700 jours d'arrêts de travail. L'économie réalisée serait de 47 millions d'euros pour la Sécurité sociale et 88 millions d'euros pour la collectivité.

### Vaccination rotavirus et risque d'IIA

L'IIA est une obstruction intestinale secondaire à la pénétration d'un segment intestinal dans le segment immédiatement en aval, provoquant une occlusion et une ischémie, voire une nécrose ou une perforation intestinale. Le diagnostic d'IIA est une véritable urgence, puisque son pronostic est lié à la précocité de sa prise en charge. Chez le nourrisson, elle est idiopathique dans 90 % des cas, et peut survenir dans un contexte de virose avec adénolymphite mésentérique et hyperpéristaltisme localisé. L'IIA survient le plus souvent avant l'âge de 24 mois, avec un pic de fréquence autour de 6 mois et une pré-

dominance masculine (*sex ratio*: 2/1). Les décès suite à une IIA sont exceptionnels et liés à une prise en charge tardive ou inadaptée [11].

L'incidence spontanée des IIA pédiatriques est difficile à évaluer et varie selon les régions. En France, l'étude prospective Epistudy [23, 24], réalisée entre 2008 et 2012, a permis d'estimer l'incidence annuelle des IIA entre 25 et 30 pour 100 000 nourrissons avant l'âge de 1 an et à environ 15 pour 100 000 nourrissons avant l'âge de 4 mois. Au total, rapporté aux 800 000 naissances annuelles recensées en France, le nombre d'IIA chez les nourrissons âgés de moins de 1 an peut être estimé à près de 250 cas.

Les données en provenance des États-Unis, d'Australie, du Mexique, du Brésil, de Singapour, d'Europe et plus spécifiquement de Belgique montrent toutes un risque minime mais réel d'invagination suite à la vaccination par RotaTeq ou Rotarix [25-27].

À l'exception des données françaises, ce risque est cependant très faible: de l'ordre de 1 à 5 par 100 000 nourrissons vaccinés. De nombreuses publications confirment que les bénéfices de la vaccination contre le rotavirus dépassent de loin les risques liés aux invaginations [28-30].

L'étude de Dessai *et al.* [31] montre que le rapport bénéfice/risque pour un décès ou une hospitalisation est respectivement de 71 pour 1 et 1 093 pour 1, favorisant clairement la vaccination. Une évaluation, faite au Royaume-Uni [32], montre que chaque admission pour invagination potentiellement générée par la vaccination épargne 375 admissions pour gastroentérite (GE) sévère par rotavirus, et que chaque décès faisant suite à une invagination potentiellement générée par la vaccination est contrebalancé par une diminution de 88 décès sur GE sévère par rotavirus.

## La situation en France

Selon des données récentes fournies par le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) français du 10 février 2015, pour la période allant de 2006 à octobre 2014, le taux de notification des invaginations intestinales aiguës survenant dans les 7 jours suivant la vaccination serait de l'ordre de 6 cas supplémentaires pour 100 000 nourrissons vaccinés, avec une sévérité supérieure aux invaginations spontanées et un taux de complications létales ou mettant en jeu le pronostic vital atteignant 8,5 % : 4/47 invaginations post-vaccinales (ANSM, 2015).

Pour le Rotarix, il y a eu 35 cas d'invagination dans le mois suivant la vaccination dont 21 dans les 7 jours suivant la vaccination. Trois cas ont été très sévères : 2 enfants admis en réanimation et 1 décès. Pour le RotaTeq, il y a eu 12 cas d'invagination dans le mois suivant la vaccination dont 6 dans les 7 jours suivant la vaccination. Un décès a également été constaté.

Ces observations préoccupantes, rapportées en France, sont en contradiction avec d'autres études [14, 25, 26]. Enfin, l'analyse d'articles scientifiques récents ne montre pas de différence d'efficacité vaccinale et/ou de différence quant aux effets secondaires entre les deux vaccins [27, 33].

## Synthèse

Comme par le passé, pour d'autres vaccins, la France s'est illustrée par son manque de cohérence en matière de politique vaccinale. Dans un pays où le *lobbying* anti-vaccination est très puissant, ces errements n'ont guère amélioré la perception de la population et des professionnels de santé face à un sujet de santé publique aussi important. Les autorités se sont rangées derrière le sacro-saint principe

de précaution. Certes, la survenue de décès chez des enfants est un événement dramatique, mais ce n'est pas le vaccin qui a tué, c'est le retard à la prise en charge des invaginations qui a entraîné une issue fatale.

Ce sur quoi l'on doit s'interroger est "pourquoi dans les autres pays européens et aux États-Unis les IIA post-vaccinales sont-elles plus rares ? Et pourquoi, lorsqu'elles surviennent, elles évoluent moins souvent vers des complications sévères et/ou des décès ?".

Le développement du vaccin rotavirus a été précédé par le plus grand nombre d'études d'efficacité et de tolérance, réalisées dans toute l'histoire de la vaccinologie dans le monde. Son efficacité sur les formes sévères a largement été démontrée.

*In fine*, il semble que l'on ait évalué le rapport bénéfice/risque, en comparant le bénéfice pour la collectivité au risque pour l'individu vacciné.

Cela fait deux fois que le HCSP et l'HAS ne recommandent pas ce vaccin en précisant qu'avant de le généraliser, il faut diminuer le nombre de décès dus aux infections gastrointestinales chez l'enfant en France (objectif 40 de la loi du 9 août 2004). Cet objectif étant atteint, le HCSP et l'HAS concluent : "la vaccination rotavirus ne répond donc pas à une priorité de santé publique en France."

Quid du nombre de consultations, de jours d'hospitalisations, de prescriptions de médicaments et de laits spéciaux inutiles, de jours de travail perdus et de centaines de millions d'euros dépensés ? Les médecins submergés par les charges de travail, accusés d'aggraver le déficit de la Sécurité sociale et soumis au nouveau projet de santé avec généralisation du tiers payant apprécieront !

## Bibliographie

1. BISHOP RF *et al.* Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*, 1973;2:1281-1283.
2. PARASHAR UD *et al.* Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*, 2009;200:S9-S15.
3. DE ZOYSA I *et al.* Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bull World Health Organ*, 1985;63:569-583.
4. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*, 1998;102:1483-1491.
5. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1999;48:1007.
6. GLASS RI *et al.* The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med*, 2006;35:75-77.
7. Rotavirus vaccines. WHO, 2007:285-96.
8. Rotavirus vaccines: an update. WHO, 2009: 533-40.
9. Vaccination systématique contre les rotavirus des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du groupe de travail du Comité technique des vaccinations, 2010.
10. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. Haut Conseil de la santé publique. 21 avril 2015.
11. Commission de la Transparence. HAS. Avis 4 : 1<sup>er</sup> avril 2015. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
12. TATE JE *et al.* Uptake, impact, and effectiveness of rotavirus vaccination in the United States: review of the first 3 years of postlicensure data. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S56-S60.
13. TATE JE *et al.* Global impact of rotavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 2010;9:395-407.
14. PATEL MM, STEELE D, GENTSCH JR *et al.* Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S1-S5.
15. TATE JE *et al.* Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S30-S34.
16. CARVALHO-COSTA FA *et al.* Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2009;15:95-97.
17. RICHARDSON V *et al.* Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*, 2010;362:299-305.
18. BUTTERY JP *et al.* Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S25-S29.
19. BRAECKMAN T *et al.* Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:S21-S24.
20. KIM SY *et al.* Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries. *BMC Public Health*, 2010;10:253.

## LE DOSSIER

## Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

21. CHANDRAN A *et al.* Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines. *Biologics*, 2010;4:213-229.
22. HUET F *et al.* Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTeq in France. *Vaccine* 2007;25: 6348-6358.
23. FOTSO KAMDEM A *et al.* Épidémiologie de l'invagination intestinale aiguë chez l'enfant de moins de 1 an. Résultats préliminaires de l'étude Epistudy. *BEH*, 2012;10-11:138-143.
24. Rapport du Haut Conseil de la santé publique du 29 novembre 2013 relatif à la place des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=405>
25. YIH WK *et al.* Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*, 2014;370:503-512.
26. WEINTRAUB ES *et al.* Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*, 2014;370:513-519.
27. ROSILLON D *et al.* Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:763-768.
28. PARASHAR UD *et al.* Editorial commentary: intussusception and rotavirus vaccination--balancing risk against benefit. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1435-1437.
29. GLASS RI *et al.* Rotavirus vaccines--balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med*, 2014;370:568-570.
30. CARLIN JB *et al.* Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1427-1434.
31. DESAI R *et al.* Potential Intussusception Risk Versus Benefits of Rotavirus Vaccination in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2013;32:1-7.
32. CLARK A *et al.* Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine*, 2014;32:3604-3610
33. LEPAGE P *et al.* Impact of rotavirus vaccines on rotavirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012;10:547-561.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## LE DOSSIER

# Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### La vaccination contre le papillomavirus

- ↳ En France, 2 800 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus surviennent annuellement, et près de 1 000 femmes en meurent.
- ↳ Un nouveau vaccin contenant 9 génotypes sera prochainement disponible : il couvrira la quasi-totalité des génotypes de papillomavirus oncogènes.
- ↳ La vaccination contre le papillomavirus est recommandée chez toutes les filles entre 11 et 14 ans, avec un schéma vaccinal comportant l'administration de deux doses espacées de 6 mois. Un rattrapage est possible jusqu'à 19 ans révolus, avec un schéma vaccinal à trois doses.
- ↳ Les premières données d'utilisation des vaccins en situation réelle confirment l'efficacité de la vaccination sur la circulation des virus vaccinaux, la prévention des condylomes et la réduction de l'incidence des lésions cervicales précancéreuses de haut grade. Une bonne couverture vaccinale chez les filles peut procurer une protection indirecte des garçons.
- ↳ Plusieurs études montrent que les vaccins ne sont pas responsables de maladies auto-immunes, notamment de la sclérose en plaque.

#### Vaccin contre l'hépatite B

- ↳ La couverture vaccinale en population générale reste insuffisante du fait des polémiques.
- ↳ Si un surrisque de SEP ou d'EAD existe, il est faible, scientifiquement impossible à démontrer comme un risque nul.
- ↳ Il y avait seulement une coïncidence temporelle entre administration de vaccin et apparition des symptômes.
- ↳ Le niveau de couverture vaccinale hépatite B a considérablement progressé chez les nourrissons (schéma vaccinal complet à 24 mois : 72 % en 2014).
- ↳ La situation chez les adolescents est très préoccupante (seulement un tiers vaccinés).

#### Vaccins méningococciques

##### Les recommandations du calendrier vaccinal 2015

- ↳ Vaccination systématique contre le méningocoque C des nourrissons âgés de 12 mois avec rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.
- ↳ Le vaccin tétravalent conjugué ACYW135 est réservé aux personnes à risque (déficit en fraction terminale du complément, asplénie, déficit en properdine, greffe de cellule souche hématopoïétique, traitement par anticorps anti-C5a).
- ↳ Recommandation autour d'un cas d'IIM ACYW : en cas de sujet contact, vaccin conjugué ACYW à partir de 1 ou 2 ans dans les 10 jours du contact.
- ↳ Vaccin Bexsero : réservé aux populations cibles (notamment en cas d'épidémie, Normandie y compris) et au personnel de laboratoire exposé.
- ↳ Voyageurs : les voyageurs se rendant à La Mecque (vaccin ACYW), les voyageurs en Afrique (vaccin A-C ou mieux ACYW conjugué). Sur place, si disponible : MenAfriVac.

## LE DOSSIER

# Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### **Vaccination rotavirus : bénéfique ou risque ? “Le paradoxe français”**

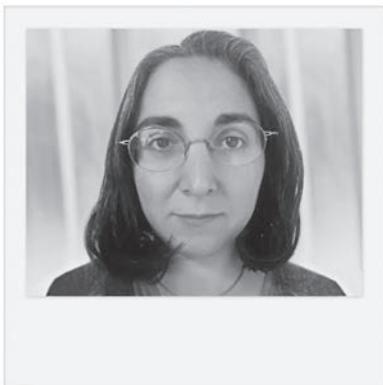
- ↳ De 1 mois à 5 ans, un enfant fait en moyenne deux épisodes de gastroentérite aiguë par an.
- ↳ Le rotavirus est responsable d'environ 50 % des cas de gastroentérite du jeune enfant. À l'âge de 5 ans, tout enfant aura été infecté par le rotavirus.
- ↳ En France, 10 enfants meurent par an de déshydratation aiguë secondaire à une infection à rotavirus.
- ↳ Le vaccin rotavirus est très efficace contre les formes sévères.
- ↳ Le risque d'invagination intestinale aiguë postvaccinale est bien réel, mais il est 5 fois inférieur au risque d'invagination secondaire à une infection virale (5 enfants sur 100 000 contre 25 enfants sur 100 000).
- ↳ Le vaccin rotavirus n'est plus recommandé par les autorités sanitaires françaises depuis avril 2015, en raison de ce risque et de l'absence de bénéfice pour la santé publique.
- ↳ C'est une prise en charge précoce et adaptée de la déshydratation, d'une part, et de l'invagination intestinale aiguë, d'autre part, qui permettent de diminuer le nombre de décès.
- ↳ Hormis la France, aucun pays au monde ayant débuté une campagne de vaccination universelle des nourrissons contre le rotavirus ne l'a interrompue pour effets indésirables graves.

# Les anesthésies générales à répétition sont-elles toxiques pour le cerveau ?

**RÉSUMÉ :** La potentielle toxicité des produits anesthésiques sur le développement cérébral du nouveau-né ou du nourrisson a récemment focalisé l'attention de la communauté anesthésique pédiatrique. Le débat a été initié par les résultats de plusieurs études animales, décrivant des anomalies histologiques, fonctionnelles, mais aussi cognitivo-comportementales chez des animaux exposés à des anesthésies générales dans leurs premières semaines de vie.

Tous les hypnotiques et les antagonistes NMDA, comme la kétamine, étaient concernés. Les anomalies étaient plus importantes si plusieurs produits étaient associés, en particulier au cours d'une "période de vulnérabilité" spécifique à chaque espèce. Cependant, l'analyse rétrospective de plusieurs bases de données humaines n'a pas permis de confirmer ni d'infirmer ces phénomènes de toxicité chez l'enfant humain.

Les doutes principaux concerneraient éventuellement les anesthésies répétées chez les enfants de moins de 3 ou 4 ans ; mais il est impossible de conclure pour le moment. Plusieurs études prospectives sont en cours pour tenter de répondre à ces questions.



→ **N. SABOURDIN, N. LOUVET, I. CONSTANT**  
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

**D**epuis quelques années, des doutes sur une potentielle neurotoxicité des anesthésiques généraux en période néonatale ont alimenté une controverse au sein de la communauté anesthésique. Le débat actuel a été initié par plusieurs études animales. Des altérations dans la synaptogenèse et des troubles comportementaux persistants ont tout d'abord été rapportés chez des rats dont les mères avaient été exposées à de l'halothane pendant la gestation [1].

En 1999, Ikonomidou décrivait une dégénérescence neuronale diffuse chez des rats après une exposition prolongée à la kétamine [2]. C'étaient les premières anomalies cérébrales structurelles attribuées à une exposition néonatale aux agents anesthésiques. Ces anomalies s'accompagnaient déjà de troubles comportementaux.

En 2003, Jevtovic-Todorovic a réalisé une étude cherchant à se rapprocher des conditions habituelles d'une anesthésie : des rats ont été exposés pendant 6 heures à une combinaison d'hypnotiques (midazolam + isoflurane) et d'un antalgique (protoxyde d'azote). Ces animaux ont développé de façon prolongée des anomalies cérébrales, dominées par une diminution de la densité neuronale, mais aussi des troubles comportementaux et cognitifs [3].

## Données animales

Après ces publications initiales, tous les agents anesthésiques, seuls ou en association, ont été testés *in vitro* ou sur des modèles animaux, allant du rongeur au primate [4-6, 13]. Il est apparu, en synthèse, que l'exposition en période néonatale à ces produits

## REVUES GÉNÉRALES

### Neurologie

semblait induire à différents degrés une apoptose neuronale, une suppression de la neurogenèse, voire un remodelage synaptique [7]. Quand plusieurs produits étaient associés, leurs effets neurotoxiques semblaient être au moins additifs [8]. Le protoxyde d'azote, par exemple, n'induisait pas d'apoptose neuronale lorsqu'il était utilisé seul, mais pouvait potentialiser l'apoptose induite par l'isoflurane [9, 3]. L'anesthésie néonatale semblait également, en plus des anomalies cérébrales, provoquer des troubles du comportement et des apprentissages persistants sur tous les modèles animaux [10, 11]. Une étude en cours sur des macaques rhésus, exposés en période néonatale à une perfusion de kétamine, continue à montrer – après plus de 3 ans d'observation – des performances cognitives inférieures (apprentissage, mémorisation, discrimination visuelle, motivation) en comparaison de celles d'un groupe contrôle [12].

Les mécanismes de la neurotoxicité des agents anesthésiques sont encore mal connus. Les agents anesthésiques agissent schématiquement en activant les récepteurs GABA-A (*gamma-aminobutyric acid*), ou en inhibant les récepteurs NMDA (acide *N*-méthyl-D-aspartique). Ces deux neurotransmetteurs jouent un rôle capital dans le développement et la maturation normale du cerveau des mammifères. Des drogues modifiant la neurotransmission GABA ou NMDA pourraient donc interférer dans les processus de connectivité et de maturation cérébrales. Certains auteurs désignent ce phénomène hypothétique comme une "inhibition neuronale excessive ou anormale". Les anesthésiques pourraient déclencher la mort cellulaire par apoptose dans des neurones vulnérables, ou gêner la synaptogenèse normale [7], créant ainsi un déficit dans la densité neuronale et un "remodelage synaptique". Des travaux récents

évoquent l'intérêt de la "balance" GABA-NMDA dans le développement dendritique et l'organisation des réseaux neuronaux [14]. Toutefois, ces mécanismes restent mal compris à ce jour, et des résultats d'études *in vitro* suggèrent même un potentiel effet stimulant – et non inhibiteur – des récepteurs GABA-A immatures [15].

La pertinence de l'apoptose neuronale comme indicateur prédictif de troubles neurologiques constitue un autre sujet de controverse. En effet, l'apoptose fait partie intégrante du développement cérébral des mammifères. Chez l'homme, 50 à 70 % des cellules neuronales produites auront "physiologiquement apoptosé" avant la fin du processus de maturation cérébrale [16, 17]. Si cette apoptose est inhibée, chez la souris, on observe la constitution de malformations cérébrales et des décès prématurés [18]. Il reste à démontrer si l'apoptose induite par l'anesthésie concerne des neurones, qui étaient de toute façon prédestinés à mourir lors du développement cérébral, ou si elle concerne des neurones qui étaient destinés à faire partie du réseau cérébral final. Mais l'existence même d'un tel niveau de "prédestination neuronale" est tout à fait spéculative. On ignore également si le système nerveux ne peut pas "compenser" une mort neuronale en "épargnant" une autre cellule.

L'extrapolation des données issues des modèles animaux au nouveau-né humain fait toujours l'objet de débats et de critiques [19-23].

L'une des questions principales est celle de la "période de vulnérabilité" à la toxicité des anesthésiques. Chez l'animal, les effets neurotoxiques sont maximaux pendant les périodes correspondant aux pics de synaptogenèse (de J7 à J10 chez le rat par exemple). L'équivalent humain de cette fenêtre de vulnérabilité, si tant est qu'il existe, est encore inconnu. En se basant sur

le poids du cerveau humain, la principale période d'expansion débiterait au 3<sup>e</sup> trimestre de gestation, et s'étendrait jusqu'à la 3<sup>e</sup> année de vie [24, 25]. Sur la base d'un comptage cellulaire neuronal, en revanche, le pic de neurogenèse se situerait entre 28 et 33 semaines de gestation [16]. Plus récemment, des méthodes neuroinformatiques ont situé une éventuelle fenêtre de vulnérabilité entre la 20<sup>e</sup> semaine de gestation et les premières semaines après la naissance [26]. Nous manquons donc, pour le moment, de données fiables pour définir une période de vulnérabilité précise chez l'enfant humain.

D'autres questions se posent quant aux équivalences humaines des durées anesthésiques et des doses utilisées chez l'animal. L'anesthésie chez l'animal requiert des doses proportionnellement plus élevées que chez l'humain, si on se base sur le poids ou si on applique un modèle allométrique pour atteindre les mêmes objectifs pharmacodynamiques [27, 28]. Ainsi, souvent, les doses utilisées dans les études animales seraient hors des intervalles thérapeutiques des humains. Mais, même en tenant compte de ces différences, le comportement des modèles animaux peut différer de celui des humains en ce qui concerne, par exemple, la tolérance des produits : il semble que les effets secondaires tels que l'hypoglycémie, l'hypoxie... surviennent de façon plus précoce et plus marquée chez les rongeurs. Ils pourraient constituer des facteurs confondants en ce qui concerne les lésions et séquelles neurologiques [21, 27]. Pour éviter cet écueil, la plupart des études récentes incluaient un contrôle strict des paramètres hémodynamiques, respiratoires et métaboliques, et retrouvaient tout de même une apoptose neuronale majorée après anesthésie. De plus, les données histopathologiques suggèrent une mort cellulaire par apoptose, et non pas déclenchée par des phénomènes ischémiques ou excitotoxiques.

Enfin, plusieurs études sur la neurotoxicité ont exposé des animaux à des produits anesthésiques, mais sans pratiquer aucune stimulation chirurgicale, ou même douloureuse, prétextant que la douleur ou l'inflammation en tant que telles induisent aussi une apoptose neuronale exagérée. Mais dans un contexte chirurgical, il est clair que l'utilisation de produits anesthésiques tend à diminuer les dommages potentiels de la stimulation nociceptive. Dans un modèle néonatal de rat, la neurodégénérescence et les troubles comportementaux, observés après des stimulations douloureuses répétées, étaient **diminués** par l'injection de petites doses de kétamine [29].

### Données humaines

Plusieurs études ont recherché une association entre une anesthésie (et une chirurgie) dans la petite enfance et des troubles cognitifs (troubles de l'apprentissage, troubles du langage), ou des troubles du comportement (hyperactivité, autisme), ou des tests de performance scolaire dans les années qui ont suivi. Il ne s'agit uniquement que d'études rétrospectives de cohortes, non exemptes de nombreux biais méthodologiques.

>>> Wilder *et al.* [30] ont analysé une cohorte de plus de 5 300 enfants ayant été opérés avant l'âge de 4 ans, entre les années 1976 et 1986. Ils retrouvent une association entre l'exposition à des anesthésies multiples (plus de deux) et l'apparition de troubles de l'apprentissage avant l'âge de 19 ans (lecture, écriture, mathématique) avec des *odds ratio* (OR) de 1,59 (IC 95 % : 1,06-2,37) pour deux anesthésies et de 2,6 (IC 95 % : 1,6-4,24) pour plus de deux anesthésies. De même, une durée cumulée d'anesthésie supérieure à 120 minutes serait un facteur de risque de survenue de ces troubles. Il est à noter que l'exposition à une

## POINTS FORTS

- ➔ Le débat actuel a été initié par plusieurs études animales.
- ➔ Chez l'animal, l'anesthésie en période néonatale semblait induire à différents degrés une apoptose neuronale, des anomalies de la neurogenèse ou de la synaptogenèse, associés à des troubles du comportement et des apprentissages.
- ➔ L'extrapolation des données issues des modèles animaux au nouveau-né humain fait toujours l'objet de débats et de critiques.
- ➔ Il est probablement très prématuré de changer radicalement nos pratiques.

anesthésie unique n'entraînait pas d'augmentation des risques.

>>> Flick *et al.* [31] ont analysé la même cohorte mais en isolant uniquement les enfants opérés avant l'âge de 2 ans. Après ajustement sur des scores de comorbidités, ils mettent également en évidence une association entre des anesthésies multiples et des troubles de l'apprentissage. Leur analyse ne retrouve pas d'association entre anesthésie et troubles du comportement nécessitant un support éducationnel.

>>> Toujours dans la même cohorte d'anesthésie avant l'âge de 2 ans, Sprung *et al.* [32] mettent en évidence une augmentation du risque relatif de trouble de l'attention et d'hyperactivité chez les enfants ayant subi deux anesthésies ou plus. L'exposition à une seule anesthésie n'augmentait pas le risque.

>>> Une autre cohorte rétrospective américaine de plus de 5 000 enfants, évalués uniquement à partir d'une base de données d'assurance, a été analysée par DiMaggio [33]. Dans une première étude, ont été inclus les enfants opérés d'une hernie inguinale avant l'âge de 3 ans. Ces enfants présentaient un risque de dysfonctions cognitives ou comportementales avant l'âge de 4 ans avec un OR de 2,3 (1,3-4,1). Dans une deuxième

publication incluant des enfants opérés avant l'âge de 3 ans [34], le risque relatif des mêmes dysfonctions était augmenté à partir de deux anesthésies, atteignant une valeur de 4 (3,5-4,5) pour trois anesthésies ou plus.

>>> Ing *et al.* [35] ont étudié une cohorte de 2 800 enfants. Ils mettent en évidence une augmentation du risque relatif de trouble du langage et de la cognition chez des enfants exposés à au moins une anesthésie avant l'âge de 3 ans. Cependant, ces anesthésies n'étaient pas associées à une augmentation des troubles du comportement.

D'autres études ne sont pas en faveur d'un effet potentiel de l'anesthésie sur le développement neurocognitif des enfants. Dans une étude rétrospective exhaustive danoise comparant 2 600 enfants opérés d'une hernie inguinale avant l'âge de 1 an à 14 500 contrôles, Hansen *et al.* [36] ne mettent pas en évidence de différence de performance académique à l'âge de 15 ans après ajustement sur les autres facteurs de risque. Kalkman *et al.* [37], dans une cohorte rétrospective de 243 enfants opérés de chirurgie urologique avant l'âge de 6 ans, ne retrouvent pas de différence entre des enfants opérés avant ou après l'âge de 2 ans. De plus, le caractère multiple des anes-

## REVUES GÉNÉRALES

### Neurologie

thésies n'apparaît pas comme facteur de risque. Afin de limiter l'impact des facteurs génétiques et environnementaux, Bartels *et al.* [38] ont comparé des vrais jumeaux discordants pour l'anesthésie (l'un anesthésié et pas l'autre). Les scores de performances scolaires n'étaient pas différents entre les deux jumeaux. De même, DiMaggio *et al.* [39] ne retrouvent pas de différence dans l'apparition de troubles cognitifs et comportementaux entre les enfants discordants d'une même fratrie.

Ainsi, ces études pourraient laisser envisager une association entre l'anesthésie chez le jeune enfant et l'apparition de troubles comportementaux ou cognitifs dans les années suivantes. Le principal facteur de risque retrouvé est l'exposition à des anesthésies multiples (deux ou plus). Au sein de la tranche d'âge étudiée (0 à 4 ans), il n'est pas retrouvé d'âge seuil en dessous duquel le pronostic serait plus péjoratif.

Cependant, les multiples biais inhérents à la méthodologie de ces études impactent la pertinence de ces résultats. La principale limite tient au caractère rétrospectif de tous ces travaux. Bien que les résultats soient pour la plupart ajustés sur certains facteurs de risque associés de dysfonctions cognitives (complications périnatales, prématurité, petit poids de naissance, comorbidité), le recueil rétrospectif limite l'exhaustivité des données. De plus, l'origine des données (base de données administratives des assurances) altère la fiabilité médicale des diagnostics. La comparaison directe des études est rendue compliquée par l'hétérogénéité des critères de jugement, la multiplicité des scores et des tests utilisés. La pertinence clinique de ces critères est limitée par les comorbidités : évaluation de retard de langage chez des enfants présentant une pathologie ORL, troubles cognitifs chez des enfants opérés d'amygdalectomie pour syndrome d'apnée obstructive du sommeil...

De même, les éléments concernant la période périopératoire (douleur, conséquences psychologiques de l'hospitalisation, complications chirurgicales...) et les modalités de l'anesthésie (type d'agent, doses utilisées, retentissement hémodynamique et cérébral...) ne sont jamais pris en compte, d'autant plus qu'il s'agit probablement de techniques et agents peu utilisés actuellement (halothane en particulier).

Toutes ces études se sont focalisées sur les effets de l'anesthésie en minorant l'impact potentiel d'autres paramètres indépendants, le plus éloquent étant le sexe masculin. Dans les études de DiMaggio, après ajustement, le risque de dysfonction cognitivo-comportementales des garçons est augmenté avec un OR de 2,7 (1,5-4,7), du même ordre que celui de l'anesthésie : 2,3 (1,3-4,1). Par ailleurs, il est difficile d'évaluer l'effet propre de la chirurgie. En effet, dans la plupart des études présentées, seules des chirurgies mineures ont été prises en compte.

### Conclusion

Tous ces éléments ont finalement contribué à créer un doute quant à l'innocuité des drogues anesthésiques chez le très jeune enfant. Cependant, bien que les anesthésistes pédiatriques soient alertés par l'accumulation de preuves indirectes, il n'existe pas à ce jour d'argument scientifique solide pour affirmer une toxicité cérébrale des anesthésiques chez le nouveau-né humain. Les doutes issus des études animales n'ont pas été définitivement écartés par les premières études humaines, mais il est probablement très prématuré de changer radicalement nos pratiques. Toutefois, chez le nourrisson, après analyse de la balance bénéfique/risque, il pourrait être prudent d'envisager de repousser de quelques mois les interventions non urgentes. Par ailleurs, le développement des

techniques d'anesthésie locorégionale pourrait représenter une alternative intéressante pour limiter l'exposition cérébrale des nourrissons aux produits anesthésiques.

### Bibliographie

1. UEMURA E *et al.* Effects of halothane on synaptogenesis and learning behavior in rats. *Exp Neurol*, 1985;89:520-529.
2. IKONOMIDOU C *et al.* Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 1999;283:70-74.
3. JEVTOVIC-TODOROVIC V *et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*, 2003;23:876-882.
4. LOEPKE AW *et al.* An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg*, 2008;106:1681-1707.
5. ISTAPHANOUS GK *et al.* General anesthetics and the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009;22:368-373.
6. ISTAPHANOUS GK *et al.* The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010;24:433-449.
7. BRINER A *et al.* Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology*, 2010;112:546-556.
8. FREDRIKSSON A *et al.* Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*, 2007;107:427-436.
9. MA D *et al.* Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology*, 2007;106:746-753.
10. YOUNG C *et al.* Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol*, 2005;146:189-197.
11. FREDRIKSSON A *et al.* Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res*, 2004;153:367-376.
12. PAULE MG *et al.* Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol*, 2011;33:220-230.
13. LAUDENBACH V *et al.* Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white-matter lesions in the murine neonatal brain. *J Clin Invest*, 2001;107:457-466.

14. DE ROO M *et al.* Anesthetics rapidly promote synaptogenesis during a critical period of brain development. *PLoS ONE*, 2009;4:e7043.
15. BEN-ARI Y *et al.* GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev*, 2007;87:1215-1284.
16. RABINOWICZ T *et al.* Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996;55:320-328.
17. OPPENHEIM RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 1991;14:453-501.
18. KUDA K *et al.* Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice. *Nature*, 1996;384:368-372.
19. OLNEY JW *et al.* Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? *Anesthesiology*, 2004;101:273-275.
20. ANAND KJ. Anesthetic neurotoxicity in newborns: should we change clinical practice? *Anesthesiology*, 2007;107:2-4.
21. JEVTOVIC-TODOROVIC V *et al.* PRO: Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: status of the evidence. *Anesth Analg*, 2008; 106:1659-1663.
22. LOEPKE AW *et al.* CON: The toxic effects of anesthetics in the developing brain: the clinical perspective. *Anesth Analg*, 2008; 106:1664-1669.
23. PEROUANSKY M *et al.* Neurotoxicity of general anesthetics: cause for concern? *Anesthesiology*, 2009;111:1365-1371.
24. DOBBING J *et al.* Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev*, 1979;3:79-83.
25. DEKABAN AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol*, 1978;4:345-356.
26. CLANCY B *et al.* Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology*, 2007;28:931-937.
27. LOEPKE AW *et al.* The physiologic effects of isoflurane anesthesia in neonatal mice. *Anesth Analg*, 2006; 102:75-80.
28. GREEN CJ *et al.* Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Lab Anim*, 1981;15:163-170.
29. ANAND KJ *et al.* Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res*, 2007; 62:283-290.
30. WILDER RT. Is there any relationship between long-term behavior disturbance and early exposure to anesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010;23:332-336.
31. FLICK RP *et al.* Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*, 2011; 128:e1053-e1061.
32. SPRUNG J *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*, 2012;87:120-129.
33. DIMAGGIO C *et al.* A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2009;21:286-291.
34. DIMAGGIO C *et al.* Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*, 2011;113: 1143-1151.
35. ING C *et al.* Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics*, 2012;130:e476-e485.
36. HANSEN TG *et al.* Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology*, 2011;114:1076-1085.
37. KALKMAN CJ *et al.* Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*, 2009;110:805-812.
38. BARTELS M *et al.* Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*, 2009;12:246-253.
39. DIMAGGIO C *et al.* Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*, 2011;113: 1143-1151.

---

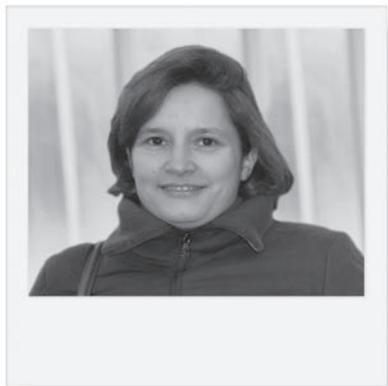
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

# NIDCAP : habillage ou vraie nouveauté ?

**RÉSUMÉ :** Les soins de développement associent des techniques non médicamenteuses de nature environnementale et comportementale comme le contrôle du bruit et de la luminosité, la succion non nutritive et l'enveloppement.

Le programme NIDCAP est une philosophie de soins qui, grâce à l'intégration au quotidien de ces techniques et à des observations répétées et formalisées du comportement du nouveau-né, lui apporte un soutien dans son développement. Les méta-analyses réalisées, incluant des études de petits effectifs, ne montrent pas d'impact du NIDCAP sur les principales complications de la prématurité, mais cela pose surtout la question de la pertinence des critères de jugement pour une intervention aussi complexe.

Le NIDCAP permet aussi de soutenir les parents, favorisant donc la création et l'établissement du lien, l'allaitement maternel et le "peau à peau". Tous ces éléments sont reconnus unanimement comme positifs et nécessaires au développement harmonieux de l'enfant.



→ É. ZANA-TAÏEB

Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, PARIS.

Les soins de développement sont un ensemble de techniques non médicamenteuses de nature environnementale et comportementale, destinées à préserver le confort du nouveau-né hospitalisé en réduisant son stress [1]. Ces techniques peuvent être utilisées de façon isolées ou associées dans des programmes intégrés comme le NIDCAP (*Newborn individualized developmental care and assessment program*) [1].

Ce programme, né aux États-Unis avec H. Als, est arrivé en France dans les années 1990. Il s'agit d'une philosophie de soins basée sur l'observation répétée et formalisée du comportement de l'enfant en réponse à des stimulations et/ou au repos. L'observation apporte des pistes de réflexion pour améliorer le bien-être de l'enfant et diminuer ses signes de stress en répondant à ses besoins spécifiques, en collaboration avec les familles.

## Les points stratégiques du programme NIDCAP

Le comportement de l'enfant prématuré est observé selon cinq axes : système végétatif (régulation cardiorespiratoire), moteur, veille-sommeil, autorégulation et attention-interaction. Les efforts de l'enfant sont observés au travers de comportements d'approche et de retrait. Les efforts et capacités de l'enfant et ses prochaines étapes de développement sont discutés avec les parents et l'équipe soignante afin de le soutenir au mieux, l'enfant étant considéré comme un acteur de son développement à part entière. Pour ce faire, des stratégies environnementales et comportementales sont mises en place.

### 1. Stratégies environnementales

L'environnement global est repensé avec des structures adaptées. L'accueil des parents et les visites 24 h/24 sont

dès lors encouragés avec: des horaires de visite non limitées, des pièces dédiées au repos pour les parents et d'autres pour favoriser l'allaitement, des pièces pour se restaurer, se relaxer, ou pour recevoir la fratrie.

Au cours des trois dernières décennies, les études ont montré que des niveaux sonores excessifs pouvaient avoir des conséquences négatives sur la stabilité cardiorespiratoire et des effets néfastes à long terme sur le plan développemental.

Les stratégies pour réduire le bruit liées aux activités humaines n'ont pas été efficaces, conduisant à modifier le design des unités de soins vers des unités avec chambres individuelles, en utilisant des matériaux absorbant le bruit [2]. L'Académie américaine de Pédiatrie recommande que le bruit de fond ait une intensité sonore maximale inférieure à 45 dB [2].

Un contrôle de la lumière est également effectué avec une certaine flexibilité pour que l'exposition des enfants corresponde à leur stade de développement et aux différents moments de la journée. Chez les très grands prématurés, aucune étude ne montre le bénéfice de l'exposition à la lumière. En dehors de l'intensité lumineuse ambiante, une attention toute particulière doit être portée à la protection de la rétine en développement, en évitant de diriger la lumière dans les yeux même si les paupières sont fermées.

Après 28 semaines d'aménorrhée (SA), plusieurs études rapportent les effets bénéfiques de l'établissement d'un rythme circadien – avec au moins 200 lux de variation entre le jour et la nuit – sur la croissance, sur la tolérance digestive, la diminution des supports ventilatoires et l'amélioration du tonus musculaire. Cet effet persiste plusieurs semaines après le retour à la maison, avec une diminution des comportements de pleurs et de stress [2].

## 2. Stratégies comportementales (fig. 1)

La succion non nutritive est l'existence de mouvements de bouche en dehors de toute alimentation. Ces mouvements peuvent être déclenchés par l'utilisation d'une tétine, de saccharose ou par l'odeur du lait maternel. Son effet calmant a été clairement démontré, seul ou en synergie avec le saccharose [3]. En dehors des stimulations douloureuses, la succion non nutritive favorise la transition entre l'alimentation par sonde et le biberon [4].

L'enveloppement à l'aide d'un lange ou la contention manuelle ont pour but de délimiter un environnement immédiat pour l'enfant afin de promouvoir l'autorégulation et d'atténuer le stress physiologique et comportemental provoqué par une douleur aiguë [3]. En dehors des soins en tant que tels, la position regroupée est favorisée avec l'utilisation de cocons ou de nids pour faciliter la flexion et l'autorégulation (mains au visage, à la bouche). Les autres objectifs de cette prévention posturale sont de diminuer les extensions, d'appor-



**FIG. 1:** Enfant en position latérale pour favoriser son autorégulation, en plaçant ses mains à proximité de son visage et suçant même son pouce. L'enfant est entouré d'un cocon pour qu'il soit contenu.

ter un alignement du corps pour éviter les asymétries posturales et offrir des opportunités de positions variées pour prévenir l'acquisition de postures fixées [5].

L'impact à court terme de ces techniques combinées montre une diminution des scores de douleur (PIPP et EDIN) lors de soins de routine comme un change de couches ou une pesée [6, 7]. Lors d'un change de couches, alors que l'enfant est son propre témoin, le score d'EDIN est significativement plus bas au moment de la procédure de soin dans le groupe NIDCAP, et cet effet se poursuit jusqu'à 90 minutes plus tard [6]. Le "peau à peau", fortement encouragé dans les soins de développement, est un autre exemple de l'association des techniques regroupant soutien postural et enveloppement, implication des familles, stimulations sensorielles multimodales et succion nutritive ou non. Il a un impact positif, plusieurs fois démontré, sur la stabilité cardiorespiratoire et thermique, le sommeil, l'attachement et l'allaitement maternel [8].

## Autres aspects des soins de développement et du NIDCAP

### 1. "Le temps de l'enfant": réflexion autour des rythmes

Une réflexion est menée pour diminuer le nombre de manipulations et regrouper les soins ou à l'inverse les fractionner, certains enfants parmi les plus immatures ne supportant pas les soins prolongés. Le respect des phases de veille/sommeil est également fortement encouragé. Le sommeil est une fonction physiologique indispensable au développement cérébral. L'architecture, la limitation des stimulations sonores et visuelles et l'organisation des soins ont un impact positif sur le sommeil du prématuré. Les soins de développement et le NIDCAP favorisent *a priori*

## REVUES GÉNÉRALES

### Néonatalogie

le sommeil des nouveau-nés hospitalisés, car l'observation du comportement permet de repérer les phases de veille ou de sommeil et donc de répartir les soins lors d'éveils physiologiques. Cependant, plusieurs études ont montré que le sommeil n'était pas modifié par le NIDCAP à l'exception d'un sommeil semblant plus "mature" [9].

#### 2. Les soins centrés sur la famille

Ils sont inhérents au programme NIDCAP, et dépassent largement le rapport patient/soignant au quotidien. Ils sont caractérisés par une approche collaborative du soin et du processus décisionnel. Les mères d'enfants pris en charge avec le programme NIDCAP rapportent qu'elles se sentent plus proches de leur enfant, indépendamment du poids de leur enfant ou de leur état de santé, et que l'équipe soignante les a mieux soutenues dans leur rôle de mère. Cependant, elles pourraient exprimer davantage d'anxiété que les mères du groupe "contrôle", car le lien mère-enfant est bien établi [10].

Grâce aux soins centrés sur la famille et à la compréhension des besoins individuels de l'enfant, l'allaitement maternel est fortement soutenu. Les données de la littérature montrent un rôle bénéfique de l'allaitement maternel chez le nouveau-né prématuré à court terme, avec une diminution du taux d'entérococolite ulcéro-nécrosante et des infections, et à long terme sur le développement cognitif avec un effet dose-réponse à 2 et 5 ans [11]. À Brest, l'implantation du NIDCAP a fait progresser le taux d'allaitement maternel de 40 % en 1998, à 60 % en 1999 et à 95 % en 2005 [2].

#### Effets à moyen terme du NIDCAP

Plusieurs études se sont intéressées au devenir des enfants dans le groupe NIDCAP au terme corrigé. Il s'agit sou-

#### POINTS FORTS

- ⇒ Les soins de développement sont un ensemble de techniques non médicamenteuses de nature environnementale et comportementale.
- ⇒ Ces techniques peuvent être utilisées de façon isolée ou intégrée, comme dans le NIDCAP qui analyse le comportement de l'enfant grâce à des observations formalisées et répétées en réponse à des stimulations.
- ⇒ Dans le NIDCAP, l'enfant est considéré comme un acteur à part entière de son développement et replacé au sein de sa famille.

vent d'études monocentriques avec des effectifs limités qui, regroupés sous forme de méta-analyses, ne montrent pas de différence significative entre les groupes NIDCAP et contrôles, pour le nombre de décès intrahospitalier, de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) à 36 SA, d'hémorragie intraventriculaire (tous grades confondus), de sepsis, de rétinopathie du prématuré ou d'entérococolite ulcéro-nécrosante [9]. Seule la durée de séjour était significativement diminuée dans le groupe NIDCAP (-6 jours).

Le NIDCAP a été évalué dans une population bien particulière représentée par les nouveau-nés avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU), soumis à un stress pendant toute la grossesse. H. Als a montré que, chez 13 enfants porteurs d'un RCIU *versus* 17 dans le groupe contrôle, les comportements d'autorégulation et de régulation motrice étaient meilleurs à 42 SA, et que l'analyse de la cohérence des EEG montrait une connectivité mieux organisée à 35 et 42 SA. L'IRM avec tractographie confirme ces résultats. La prise en charge de ces enfants avec le protocole NIDCAP semble diminuer les connexions intracérébrales excessives et aberrantes, permettant une meilleure organisation neuronale. Cet effet persiste à 9 mois, avec des meilleurs scores au test de Bayley II dans le groupe NIDCAP [12].

Dans les essais réalisés pour évaluer l'intérêt du NIDCAP, une des critiques récurrentes est l'existence d'un phénomène de contamination entre les groupes NIDCAP et contrôles. Pour s'affranchir de ce phénomène, R. Montirosso *et al.* ont utilisé une grille évaluant les unités de soins de NIDCAP en fonction de leur niveau de soins de développement selon deux axes : la capacité de l'équipe à impliquer les parents dans les soins (*Infant-centered care* [ICC]) et la gestion de la douleur du nouveau-né (*Infant pain management* [IPM]). Au terme corrigé, les enfants pris en charge dans les unités ayant les meilleurs résultats à l'ICC avaient des meilleurs scores d'attention, une meilleure régulation, étaient moins excitables et moins hypotoniques que ceux pris en charge dans les unités ayant l'ICC le plus faible. Les résultats sont superposables pour le score IPM, avec de meilleures capacités d'attention et d'éveil.

#### Effets à long terme du NIDCAP

La méta-analyse de A. Ohlsson s'est aussi intéressée au devenir à long terme des enfants de ces études en choisissant un score composite "décès ou handicap sensori-moteur majeur" à 18 mois d'âge corrigé, ou plus tard dans l'enfance. Il n'existe pas de différence entre les

groupes NIDCAP ou contrôles. À l'âge de 5,5 ans ou à 8 ans, les tests de performance de QI ne retrouvent pas de différences significatives entre les groupes, mais les effectifs sont très limités [9]. G.B. McAnulty a suivi les enfants nés RCIU, déjà évalués par H. Als jusqu'à 9 mois. 23 ont été testés à l'âge de 9 ans avec des tests neuropsychologiques, des EEG et IRM cérébrales. Les résultats vont dans le même sens que ceux effectués en période néonatale, avec des meilleurs résultats pour les fonctions exécutives et la cohérence spectrale dans le groupe NIDCAP [13].

### Perception du NIDCAP par les soignants

Des questionnaires sur la perception du NIDCAP par les soignants ont été distribués dans des unités néerlandaises. Les résultats montrent que l'attitude des soignants vis-à-vis du NIDCAP est globalement positive avec des bénéfices rapportés sur le bien-être de l'enfant, son développement et sa santé ainsi que sur la participation des parents dans les soins. Cette attitude est positive alors que les conditions de travail seraient moins bonnes, car le NIDCAP est consommateur de temps [14].

### Conclusion

Implanter le NIDCAP dans une unité néonatale est une tâche intensive, et demande des changements de l'environnement, des soins et de l'attitude envers les enfants mais aussi leur famille au sens large du terme. Les essais concernant les interventions complexes comme les soins de développement sont de conception difficile, et néces-

sitent une réflexion sur la pertinence des critères de jugement. Le NIDCAP est le seul programme de soins de développement évalué à de multiples reprises dans des essais randomisés, en faisant plus qu'un simple "habillage". Les critères de jugement utilisés ne montrent pas de différence entre les groupes pour la DBP, l'entérocolite... Mais ce sont des pathologies multifactorielles, et on peut se poser la question de savoir si c'est ce cela qu'on attend d'un programme de soutien au développement aussi complexe que le NIDCAP ?

N'est-il pas fait pour rendre les soins plus "humains" et favoriser notamment la création du lien parent-enfant, si difficile dans le contexte de naissance prématurée, plus que pour diminuer le taux de DBP ? Cette question mérite d'être débattue.

### Bibliographie

1. BROWNE JV. Developmental care for high-risk newborns: emerging science, clinical application, and continuity from newborn intensive care unit to community. *Clinics in Perinatology*, 2011;38:719-729.
2. SIZUN J *et al.* Soins de développement en période néonatale : de la recherche à la pratique. Éd. Lavoisier 2014, 330 pages.
3. PILLAI RIDDELL RR *et al.* Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(10):CD006275.
4. PINELLI J *et al.* Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(4):CD001071.
5. VAIVRE-DOURET L *et al.* Effect of positioning on the incidence of abnormalities of muscle tone in low-risk, preterm infants. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPEN*, official journal of the European Paediatric Neurology Society, 2004;8:21-34.
6. SIZUN J *et al.* Developmental care decreases physiologic and behavioral pain expression in preterm neonates. *Journal of Pain: official journal of the American Pain Society*, 2002;3:446-450.
7. CATELIN C *et al.* Clinical, physiologic, and biologic impact of environmental and behavioral interventions in neonates during a routine nursing procedure. *Journal of Pain: official journal of the American Pain Society*. 2005;6:791-797.
8. CONDE-AGUDELO A *et al.* Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014;4:CD002771.
9. OHLSSON A, JACOBS SE. NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics*, 2013; 131:e881-e893.
10. KLEBERG A *et al.* Mothers' perception of Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) as compared to conventional care. *Early Human Development*, 2007;83:403-411.
11. ROZE JC *et al.* The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open*, 2012;2:e000834.
12. ALS H, DUFFY FH *et al.* NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. *Journal of Perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 2012;32:797-803.
13. MCANULTY G *et al.* School-age effects of the newborn individualized developmental care and assessment program for preterm infants with intrauterine growth restriction: preliminary findings. *BMC Pediatrics*, 2013;13:25.
14. VAN DER PAL SM *et al.* Staff opinions regarding the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP). *Early Human Development*, 2007;83:425-432.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

### Les adolescentes recevant des traitements tératogènes ont-elles de la part des prescripteurs une information adaptée et des conseils sur la contraception ?

STANCIL S *et al.* Contraceptive provision to adolescent females prescribed teratogenic medications. *Pediatrics*, 2016;137: online.

Il existe peu de données concernant la prescription d'une contraception chez les adolescentes recevant un traitement médicamenteux potentiellement tératogène. Or, le risque de survenue de grossesse existe dans cette population, et il n'est pas négligeable. Quelques études nord-américaines ont montré que le taux de prescription d'une contraception était faible (20-48 %) chez des femmes en âge de procréer recevant un médicament tératogène. La pratique des pédiatres sur ce type de prescription n'a jamais été étudiée.

Le but de ce travail était d'évaluer rétrospectivement, sur une large cohorte d'adolescentes, la prescription combinée agent tératogène-contraceptif.

Les données médicales d'adolescentes, âgées entre 14 et 25 ans, suivies dans un centre hospitalier du Kansas, ayant reçu un des 59 médicaments reconnus comme possédant un possible effet tératogène, ont été recueillies à partir d'un fichier électronique entre janvier 2008 et décembre 2012. Les données démographiques, les caractéristiques des règles et la notion d'activité sexuelle étaient également notées. Concernant le prescripteur, trois types d'interventions étaient recherchées : les conseils et/ou documentations sur une contraception donnés à la patiente, prescription effective d'une contraception ou envoi de la patiente dans un centre référent pour la contraception. La prescription de certains médicaments était associée à la mise en place d'un programme de surveillance fédérale, incluant des lettres d'information et des conseils de prescription. L'adhérence des médecins à ces recommandations était évaluée.

Au cours de la période étudiée, 1 694 filles ont reçu 4 506 médicaments potentiellement tératogènes au cours de 4 172 consultations. Les cinq médicaments tératogènes les plus prescrits étaient le topiramate, le méthotrexate, le diazépam, l'isotrétinoïne et l'énalapril. Les pédiatres prescripteurs étaient par ordre de fréquence spécialisés en neurologie, onco-hématologie et dermatologie. Respectivement, dans ces trois types de spécialités, la question de la contraception était abordée dans 15,6 %, 28 % et 46,9 % des cas. Pour l'ensemble des prescripteurs, le sujet de la contraception était évoqué dans 28,6 % des cas. L'historique des règles et l'activité sexuelle éventuelle des jeunes filles étaient faiblement documentées. L'âge moyen des adolescentes était de 15,9 ans et 74 % étaient blanches. Certains groupes de

patients recevaient plus d'information sur la contraception que les autres : les jeunes filles blanches *versus* les jeunes filles noires ou d'origine hispanique (RR 1,61 [1,41-1,83]), les filles plus âgées ( $\geq 16$  ans *versus*  $< 16$  ans) avec un RR de 1,20 [IC 1,09-1,33] et celles sans mutuelle (RR 1,09; IC [0,99-1,21]). La mise en place d'un programme de surveillance fédérale augmentait les chances d'informations sur la contraception (RR 2,09; IC 1,88-2,32). Des résultats identiques étaient retrouvés en analyse multivariée ; en tenant compte des facteurs de confusion.

Bien que rétrospectif, ce travail met en évidence que le taux d'information donné par les pédiatres sur une contraception, en cas de prescription d'un médicament potentiellement tératogène, est très faible chez les adolescentes. Moins d'un tiers des adolescentes reçoivent des conseils ou une prescription adaptée. La sensibilisation des prescripteurs à ce sujet semble nécessaire pour améliorer la prise en charge de ces jeunes filles.

### Y a-t-il un intérêt à réaliser un écouvillon oropharyngé plutôt que nasal pour détecter un virus respiratoire chez l'enfant de moins de 10 ans ?

DAWOOD F *et al.* What is the benefit of oropharyngeal swabs compared to nasal swabs alone for respiratory virus detection in hospitalized children aged < 10 years ? *J Infect Dis*, 2015;212:1600-1603.

La détection des virus respiratoires par PCR est maintenant réalisée en pratique courante, en cas de détresse respiratoire chez l'enfant. Bien que la PCR soit hautement sensible par rapport à une culture virale, le type de prélèvement est un facteur important qui peut affecter cette sensibilité. Plusieurs types de prélèvements peuvent être utilisés : aspirations ou lavages nasopharyngés (NP), écouvillons nasaux ou oropharyngés (OP). Des études antérieures ont montré que la détection des virus respiratoires par écouvillon NP chez l'adulte et par aspiration NP chez l'enfant était aussi sensible que les écouvillons nasaux pour la plupart des virus. Cependant, la performance des écouvillons nasaux *versus* OP dans la détection des virus respiratoires de l'enfant n'a pas été étudiée.

Le but de ce travail était d'évaluer chez des enfants de moins de 10 ans, hospitalisés pour une détresse respiratoire, la sensibilité des écouvillons nasaux et OP réalisés séparément, et de voir si la réalisation d'un écouvillon OP en plus d'un écouvillon nasal apportait un bénéfice au diagnostic des six virus respiratoires les plus communs.

Les données d'enfants de moins de 10 ans, hospitalisés entre octobre 2012 et octobre 2013 pour une détresse respiratoire – inclus dans un essai randomisé, contrôlé contre placebo,



# ULTRA LEVURE®

SACCHAROMYCES BOULARDII CNCM I-745

Il faut avoir un microbiote intestinal  
pour en apprécier tous les bienfaits



## MÉDICAMENT DU MICROBIOTE INTESTINAL

Traitement symptomatique  
d'appoint de la diarrhée  
en complément de la réhydratation



Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base publique des médicaments :  
[base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

[microbiote-intestinal.fr](http://microbiote-intestinal.fr)  
voyage au cœur du microbiote

BIOCODEX 