

# VACCINS

## INFO-RESSOURCES

TOUR D'HORIZON BIMESTRIEL DE REVUES SCIENTIFIQUES AVEC COMITÉ DE LECTURE

### Selon une étude de phase II, le vaccin contre la grippe aviaire serait sûr et immunogène

*Wu et al. Immunogenicity, safety, and cross-reactivity of an inactivated, adjuvanted, prototype pandemic influenza (H5N1) vaccine: a phase II, double-blind, randomized trial. Clin Infect Dis 2009;48(8):1087-95.*

Les résultats d'une étude de phase II réalisée à double insu ont montré que le vaccin à virion H5N1 (responsable de la grippe aviaire) entier inactivé, comprenant un adjuvant à base d'aluminium, était sûr et fortement immunogène et qu'il suscitait également une réaction immunitaire croisée significative contre les souches H5N1 hétérologues.

Le Dr Jiang-Wu, Centres de lutte contre les maladies, Beijing, Chine, et son équipe multicentrique ont rapporté les effets de la dose administrée et du schéma d'administration sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin ainsi que sa capacité à entraîner une réaction croisée. «Entre le 28 août et le 22 décembre 2007, 402 volontaires sains âgés de 18 à 60 ans ont été admis à l'étude», rapportent les auteurs. Après tirage au sort, 301 participants ont reçu deux doses de 5, 10 ou 15 µg du vaccin à 28 jours d'intervalle et les 101 autres, deux doses de 10 µg à 14 jours d'intervalle. Toutes les préparations ont été bien tolérées, la plupart des réactions locales et systémiques ayant été de nature légère ou modérée.

La réponse immunitaire la plus marquée a été obtenue après deux injections de la plus forte dose de vaccin, les taux de séroconversion atteignant 90 et 100 % dans certains cas. Cependant, les doses de 10 et 15 µg répondaient toutes les deux aux critères d'homologation de l'Union européenne, voire les dépassaient. Selon ces critères, le rapport des moyennes géométriques des titres d'anticorps anti-H1 doit être supérieur à 2,5, le taux de séroconversion supérieur à 40 % et le taux de séroprotection supérieur à 70 %. Bien que les réponses immunitaires aient été plus marquées lorsque les deux doses étaient administrées à 28 jours d'intervalle, «l'administration de deux doses à 14 jours d'intervalle peut induire une réponse immunitaire satisfaisante en un temps plus court [...] et ce pourrait être le meilleur choix pour

les personnes non immunisées sur le point de rencontrer le virus», déclarent les auteurs.

L'Organisation mondiale de la Santé encourage la recherche de stratégies visant à économiser la quantité d'antigènes nécessaires à la fabrication du vaccin – dont l'utilisation d'adjuvants et la réalisation de vaccins à virion entier –, car en cas de pandémie, la demande de vaccins dépassera de loin la capacité de production.

### Le vaccin quadrivalent contre le VPH se révèle extrêmement efficace contre les lésions imputables aux types vaccinaux du VPH chez les femmes d'un certain âge jamais exposées au virus

*Muñoz et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. Lancet 2009;373:1949-57.*

Selon les résultats d'une étude menée chez des femmes d'un certain âge n'ayant pas d'antécédents de verrues génitales ou de lésions du col au début de l'étude, le vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain (VPH) a été efficace à 90,5 % contre les lésions ou infections causées par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH et à 83,1 % contre celles causées par les types 16 et 18 seulement.

La Dr<sup>ce</sup> Nubia Muñoz, Institut national du cancer, Bogota, Colombie, et son équipe multicentrique ont mené une étude randomisée, à double insu et comparative avec placebo chez des femmes âgées de 24 à 45 ans, dans plusieurs centres de santé communautaires ou universitaires. «Les participantes ont été réparties selon une liste générée par ordinateur pour recevoir soit le vaccin quadrivalent (n=1911), soit le placebo (n=1908), le jour 1, à 2 mois et à 6 mois», rapportent les chercheurs.

Le coparamètre principal était l'incidence combinée des infections persistant depuis plus de six mois et des lésions génitales externes et cervicales. Le paramètre secondaire d'évaluation de l'efficacité était l'incidence combinée des infections imputables au VPH de type 6 ou 11 persistant depuis six mois ou plus et des lésions génitales externes et cervicales.

Au début de l'étude, environ un tiers des femmes avaient une sérologie ou une analyse d'ADN positive pour le type 6, 11, 16 ou 18 du VPH, mais les chercheurs ont insisté sur le fait que si l'on se référait uniquement à l'analyse de l'ADN, seulement

#### RÉSUMÉS D'ARTICLES PARUS DANS :

**Clin Infect Dis** : [www.journals.uchicago.edu](http://www.journals.uchicago.edu)

**Lancet** : [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)

**N Engl J Med** : [www.nejm.org](http://www.nejm.org)

**Ann Pharmacother** : [www.theannals.com](http://www.theannals.com)

**Vaccine** : [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

7,9 % des participantes étaient infectées au départ par un VPH de type vaccinal. «Presque toutes les femmes avaient déjà eu des relations sexuelles avant de participer à l'étude, et l'âge moyen de leur première expérience sexuelle était de 19 ans», notent les auteurs. Lors de l'analyse d'efficacité per protocol, le vaccin s'est révélé efficace à 92,6 % pour la prévention de l'infection par les types vaccinaux du VPH et à 92,4 % contre les dysplasies cervicales et les lésions génitales externes. Lors de l'analyse en intention de traiter, comme on pouvait s'y attendre en raison d'une infection ou d'une lésion préalable, l'efficacité était plus faible : 30,9 % pour la première composante du paramètre principal et 22,6 % pour la seconde.

Fait intéressant à noter, comparativement aux réponses anticorps des femmes âgées de 16 à 23 ans qui participaient au programme de vaccination contre le VPH par le vaccin quadrivalent, «celles des femmes âgées de 25 à 45 ans étaient semblables pour le type 16 du VPH et discrètement inférieures pour les types 6,11 et 18», énoncent les auteurs. Autre fait d'importance, dans cette cohorte de femmes plus âgées presque toutes les femmes ont séroconverti, 97 à 99 % d'entre elles étant séropositives pour l'un des quatre types vaccinaux du VPH.

Aucun effet indésirable grave imputable au vaccin n'a été rapporté dans l'une ou l'autre population, remarquent les auteurs, qui concluent que leurs résultats «s'appliquent dans la population générale aux femmes âgées de 24 à 45 ans qui n'ont pas d'antécédents récents de lésions cervicales, ni d'antécédents de lésions génitales externes».

## L'activité du rotavirus a changé depuis l'introduction du vaccin

Parashar UD, Glass RI. *Rotavirus vaccines—early success, remaining questions.* N Engl J Med 2009;360(11):1063-5.

Les données présentées lors du congrès commun de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) et de l'ICAAC (Conférence intersciences annuelle sur les antimicrobiens et la chimiothérapie) en octobre 2008 témoignent des changements d'activité «étonnants» du rotavirus (RV) observés aux États-Unis en 2008.

Le Dr Umesh Parashar, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Géorgie, et le Dr Roger Glass, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, ont rapporté en détail les données d'un réseau national de laboratoires sentinelles aux États-Unis démontrant que le début de la saison 2008 du RV avait été retardé de 15 semaines et le pic de l'épidémie, de huit semaines par rapport aux six saisons consécutives ayant précédé l'introduction du premier nouveau vaccin. «De plus, le nombre de tests positifs pour le RV a baissé de 67 % en 2008 par rapport à 2000 et à 2006 et la proportion de tests positifs pour le RV parmi tous les tests pratiqués en 2008 était inférieure de 69 % à la proportion médiane au cours des saisons du RV de 2000 à 2006», note le Dr Parashar.

Ces changements ont été plus importants que ce que l'on prévoyait à partir de l'estimation de la couverture vaccinale contre le RV aux États-Unis, y compris chez les enfants de plus de trois ans, trop âgés pour avoir été admissibles à la vaccination en 2007 et 2008, ajoute-t-il. Ces résultats donnent à penser que le vaccin bénéficie indirectement aux individus non vaccinés, probablement grâce à un effet d'immunité collective. Fait rassurant, après plus de deux ans de surveillance des effets indésirables depuis sa mise sur le marché, on ne retrouve aucun lien entre le vaccin et la survenue d'invagination intestinale. Cependant, la surveillance continue est

nécessaire pour que son innocuité soit évaluée à fond. Le Dr Parashar a également souligné «la forte observance» de la recommandation de ne pas délivrer le vaccin contre le RV après l'âge de 14 semaines, 86 à 93 % des premières doses étant administrées entre 6 et 12 semaines aux États-Unis.

On ne sait pas encore si les vaccins contre le RV marcheront aussi bien dans les pays en développement. Néanmoins, l'Alliance globale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) a déjà approuvé une aide financière pour l'achat de vaccins contre le RV dans les pays admissibles d'Amérique latine et d'Europe où l'efficacité de cette vaccination a été prouvée.

«Grâce au soutien financier et aux recommandations de l'OMS et d'autres organisations internationales pour la santé, la longue attente pour des vaccins sûrs et efficaces, capables de prévenir les décès et la pathologie sévère imputables aux diarrhées à RV chez les enfants des pays en développement, pourrait être bientôt terminée», conclut le Dr Parashar.

## Risque minime associé au vaccin contre le VPH : aucun effet grave observé à ce jour

Borja-Hart et al. *Human papillomavirus vaccine safety in pediatric patients: An evaluation of the Vaccine Adverse Event Reporting System.* Ann Pharmacother 2009;43:356-9.

Depuis l'introduction du vaccin contre le virus du papillome humain (VPH), environ 16 millions de doses ont été administrées aux États-Unis et 26 millions de doses dans le monde entier. Les risques associés au vaccin anti-VPH semblent minimes par rapport aux risques encourus en cas d'infection par le virus et, sur la base des rapports existants, aucun lien de causalité n'a été établi entre la vaccination et des événements indésirables graves (EIG), quels qu'ils soient.

Nancy Borja-Hart, PharmD, professeure adjointe, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, Floride, et ses collaborateurs ont évalué la survenue d'EIG imputables au vaccin anti-VPH chez des enfants et des adolescents, comme l'ont rapporté les médias, à partir de la base de données d'innocuité et de surveillance post-commercialisation du système VAERS (Vaccine Adverse Event Report System).

VAERS est un système passif de recueil des données dans lequel n'importe qui peut rapporter un effet indésirable relié à une vaccination. Depuis la commercialisation du vaccin anti-VPH aux États-Unis en juin 2008, 3174 EIG ont été signalés chez des enfants ou des adolescents. «Au total, trois morts ont été rapportées dans la base de données VAERS», ajoutent les auteurs. La première était la conséquence d'une acidocétose diabétique, la deuxième était secondaire à une détresse respiratoire aiguë et la troisième a fait suspecter un allongement de l'intervalle QT. D'après les données de la base VAERS, aucun de ces décès ne semblait relié au vaccin anti-VPH. Les autres EIG documentés dans la base de données VAERS au cours de la même période comprenaient deux thromboses veineuses profondes, treize syndromes de Guillain-Barré, neuf paralysies, une embolie pulmonaire, trois AVC et vingt épisodes de convulsions.

«La pharmacovigilance post-commercialisation est cruciale dans l'industrie pharmaceutique pour que soient déterminées les fréquences d'EIG qui n'avaient pas été clairement établies lors des essais cliniques avant la commercialisation, déclarent les auteurs, mais il faut rappeler aux patients qui s'inquiètent des EIG rapportés dans les médias qu'on n'a pas établi avec certitude de relation de cause à effet entre le vaccin et les EIG.»

## Vaccin antipneumococcique et greffe de cellules souches : résultats de l'essai IDWP01

Cordonnier et al. *Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation*. Clin Infect Dis 2009;48(10):1392-401.

Selon les résultats définitifs de l'étude IDWP01 de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), les patients qui ont reçu une greffe de cellules souches (GCS) allogénique devraient recevoir le vaccin antipneumococcique conjugué à sept valences trois mois après la greffe et le vaccin antipneumococcique polysaccharidique à 23 valences 12 mois après la greffe pour une immunogénicité renforcée.

La D<sup>re</sup> Catherine Cordonnier, professeure titulaire d'hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France, a présenté au congrès annuel de l'EBMT de 2009 des résultats complémentaires de l'étude IDWP01 (résumé 323). Cette étude comparait les résultats de la vaccination antipneumococcique par le vaccin conjugué à sept valences selon qu'il était administré trois mois (groupe précoce) ou neuf mois (groupe tardif) après la greffe. Les résultats ont montré que les réponses après trois injections à un mois d'intervalle n'étaient pas inférieures chez les patients vaccinés précocement.

Lors d'une prolongation de cette étude, les chercheurs ont étudié les réponses à une dose de vaccin antipneumococcique à 23 valences administrée après 12 mois dans le groupe précoce ou après 18 mois dans le groupe tardif. Au total, 158 patients ayant reçu une GCS ont participé à l'étude. En premier lieu, les analyses courantes ont rassuré les chercheurs, car il n'y avait pas de différences entre les deux groupes quant aux titres des anticorps mesurés par ELISA et aux titres moyens géométriques mesurés par opsonophagocytose (OPA). «Nous avons également observé un lien significatif entre les titres mesurés par ELISA et ceux mesurés par OPA pour les sept antigènes contenus dans le vaccin à sept valences, explique la D<sup>re</sup> Cordonnier. C'est un point important, car il n'existe aucun consensus quant à la valeur-seuil déterminant qu'un titre d'anticorps mesuré par OPA serait protecteur.» Les chercheurs ont également observé l'effet de rappel du vaccin polysaccharidique à 23 valences sur les sérotypes spécifiques du vaccin conjugué ainsi que l'effet obtenu sur les sérotypes pn1 et pn5 spécifiques du vaccin polysaccharidique. Le dosage des anticorps réalisé avant l'administration du vaccin polysaccharidique à 23 valences a montré que 36 patients étaient non-répondeurs après le vaccin conjugué. Après une injection de rappel, «21 patients sont demeurés non-répondeurs, mais les 15 autres (42 %) ont répondu au vaccin polysaccharidique», rapporte la D<sup>re</sup> Cordonnier.

En ce qui concerne l'effet du vaccin polysaccharidique sur les sérotypes pn1 et pn5, les titres moyens géométriques un mois après l'injection étaient significativement plus faibles dans le groupe des patients vaccinés précocement. Cependant, cette différence n'a pas influé sur le taux de répondeurs au rappel polysaccharidique, ni à un mois ni à deux ans. En effet, 80 % des patients du groupe précoce répondaient significativement à l'antigène pn1 vs 87 % dans le groupe tardif et 84 % vs 94 % des patients des deux groupes respectifs répondaient à l'antigène pn5.

«Cette partie de l'analyse nous permet de conclure que l'administration d'une dose du vaccin polysaccharidique à 23 valences après trois doses du vaccin conjugué étend la couverture vaccinale à des sérotypes non contenus dans le vaccin conjugué et accroît également le taux de réponse aux sérotypes inclus dans le

vaccin, remarque la D<sup>re</sup> Cordonnier. Les recommandations doivent à présent tenir compte du vaccin polysaccharidique à 12 mois.» Continuant sur sa lancée quant aux futures recommandations internationales pour les patients ayant reçu une GCS, la D<sup>re</sup> Cordonnier a souligné à nouveau qu'elles devraient prévoir trois doses du vaccin conjugué à un ou deux mois d'intervalle, suivies d'une injection du vaccin polysaccharidique à 23 valences à 12 mois, la vaccination devant débuter entre trois et six mois après la greffe. Chez les patients présentant une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique, on devrait envisager une quatrième dose du vaccin conjugué, probablement plus efficace dans ce cas, a-t-elle ajouté. Une injection de rappel du vaccin conjugué à sept valences, qui a fait la preuve de son innocuité chez les patients ayant reçu une GCS, peut également être envisagée à deux ans, car après ce délai les titres d'anticorps tendent à diminuer.

## Possibilité de vaccination antigrippale intradermique à faible dose chez les patients immunodéficients

Gelinck et al. *Intradermal influenza vaccination in immunocompromized patients is immunogenic and feasible*. Vaccine 2009;27(18):2469-74.

La vaccination antigrippale intradermique à faible dose peut être une solution de rechange à la vaccination intramusculaire chez les patients immunodéficients, y compris chez ceux qui reçoivent un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF), chez les patients infectés par le VIH et chez ceux qui ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Le D<sup>r</sup> Luc B.S. Gelinck, Centre médical Erasmus, Rotterdam, Pays-Bas, et son équipe multicentrique ont randomisé 156 patients immunodéficients et 41 volontaires sains afin qu'ils reçoivent le vaccin antigrippal soit par voie intradermique [ID] (1/5<sup>e</sup> de la dose intramusculaire [IM]) soit, comme d'habitude, par voie IM. Ainsi, les participants ont reçu soit 0,5 mL du vaccin antigrippal trivalent 2005/2006 par voie IM, soit 0,1 mL du même vaccin par voie ID. «Tous les sujets de l'étude ont reçu au cours de l'automne et de l'hiver 2005 un vaccin antigrippal sous-unités trivalent commercialisé», notent les chercheurs. Le paramètre principal comprenait la moyenne géométrique des titres d'anticorps et les taux de séroprotection.

Les résultats ont montré que la vaccination ID induisait des titres d'anticorps postvaccinaux comparables à ceux de la vaccination IM habituelle dans les quatre groupes de l'étude. «Les meilleures réponses ont été celles des volontaires sains, suivies en ordre décroissant de celles du groupe anti-TNF, du groupe VIH et du groupe GCSH», indiquent les auteurs. Dans tous les groupes, les titres prévacinaux les plus élevés ont été associés aux titres postvaccinaux les plus élevés. En effet, des titres protecteurs postvaccinaux «remarquablement élevés» ont été obtenus dans un sous-groupe de patients porteurs d'une immunodéficiência sévère, mais qui avaient été vaccinés antérieurement», observent les chercheurs.

Il était également intéressant de constater l'apparition de réactions cutanées locales après la vaccination intradermique. Bien que les patients immunodéficients aient présenté des réactions moins marquées que les volontaires sains, «la survenue

d'une réaction cutanée locale après la vaccination intradermique permet de prévoir une réponse contre au moins un des antigènes vaccinaux», ajoutent-ils. La vaccination intradermique présente un intérêt tout particulier chez les patients immunodéficients, car le derme possède tout un réseau de cellules présentatrices de l'antigène et constitue un environnement optimal où délivrer un vaccin, d'autant plus que ces propriétés immunologiques favorables permettent de délivrer de plus petites doses de vaccin.

## Les mères italiennes acceptent très bien le vaccin contre le VPH en dépit de leurs modestes connaissances sur ce sujet

*Tozzi et al. Attitudes towards HPV immunization of Italian mothers of adolescent girls and potential role of health professionals in the immunization program. Vaccine 2009;27(19):2625-9.*

Une acceptation massive de la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) a été mise en évidence dans un vaste groupe de mères italiennes, la majorité d'entre elles signalant qu'elles feraient vacciner leurs filles en dépit du peu de connaissances qu'elles possédaient sur ce sujet.

À la fin de 2007, la D<sup>re</sup> Alberta Tozzi, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italie, et ses collaborateurs ont mené une étude transversale dans une vaste population de mères d'adolescentes. Au printemps précédent, le ministère de la Santé avait lancé une campagne d'information sur le VPH et, au début de 2008, la vaccination contre le VPH avait été proposée à toutes les adolescentes nées en 1997. «L'objectif de cette étude était d'évaluer les connaissances des parents à propos du VPH et de la vaccination contre le VPH, et leur volonté de faire vacciner leurs filles», remarquent les auteurs.

Parmi les 807 mères ayant participé à l'entrevue par téléphone, au moins un tiers n'avait jamais entendu parler d'infection à VPH et seulement un quart estimait avoir suffisamment d'informations à ce sujet. Plus de 60 % de celles qui possédaient certaines connaissances ont indiqué qu'elles les avaient acquises au cours de la campagne d'information nationale sur la vaccination contre le VPH.

En dépit de leurs modestes connaissances, «la proportion de mères désireuses d'accepter la vaccination contre le VPH pour leurs filles atteignait presque 85 % et le coût ne représentait pas un obstacle puisque, parmi elles, à peu près autant de mères étaient prêtes à payer pour que leurs filles soient vaccinées», notent les auteurs. Moins de 10 % des mères estimaient que la vaccination encouragerait la promiscuité sexuelle.

Bien que la vaccination ne relève pas généralement des pédiatres en Italie, plus de 76 % des mères interrogées auraient souhaité faire vacciner leurs filles par un pédiatre. «Nos résultats donnent à penser que l'amélioration des connaissances des parents [au sujet du VPH] n'augmenterait pas l'acceptation du vaccin, concluent les auteurs, et l'on s'attend à ce que la vaccination contre le VPH soit bien acceptée dans notre pays.» □

### À VENIR

#### La 86<sup>e</sup> Assemblée annuelle de la Société canadienne de pédiatrie

23-27 juin 2009 / Ottawa, Ontario

#### La 18<sup>e</sup> Réunion de l'International Society for Sexually Transmitted Diseases Research

28 juin -1er juillet 2009 / Londres, Royaume-Uni

#### La 8<sup>e</sup> Assemblée annuelle du Public Health Systems Research Interest Group

30 juin-1er juillet 2009 / Chicago, Illinois

#### 4<sup>th</sup> Europaediatrics 2009

3-6 juillet 2009 / Nottingham, Royaume-Uni

#### Conférence internationale sur la santé circumpolaire

11-16 juillet 2009 / Yellowknife, Territoires du Nord-Ouest

SERVICE OFFERT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ PAR MERCK FROSST CANADA LTÉE

Pour obtenir la version informatisée de cette publication, visitez le site [www.mednet.ca](http://www.mednet.ca).

© 2009 Réseau d'éducation médicale Canada inc. Tous droits réservés. Réseau d'éducation médicale est un service indépendant de journalisme médical. Les vues exprimées sont celles de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire. Tout traitement mentionné dans la présente publication doit être utilisé conformément aux renseignements posologiques en vigueur au Canada. La distribution de la présente publication est financée au moyen d'une subvention à l'éducation octroyée sans restriction par Merck Frost Canada Ltée en vertu d'un accord écrit qui garantit l'indépendance. Aucune allégation ou recommandation n'y est faite quant aux produits à l'étude. Aucune partie de la présente publication ne peut être reproduite sous quelque forme que ce soit ni être distribuée sans le consentement écrit de l'éditeur. L'information contenue dans la présente publication n'est pas destinée à justifier à elle seule les soins à prodiguer à quiconque. Notre objectif est d'aider les médecins et les professionnels de la santé alliés à mieux comprendre les tendances actuelles de la médecine. Nous aimerions avoir vos commentaires.

