

La vaccination hexavalente

Hexavalent combined vaccination

B. Swennen¹ et J. Lévy²

¹Département d'Epidémiologie et de Médecine préventive, Unité d'Epidémiologie pédiatrique et Vaccination, Ecole de Santé publique, U.L.B. ; ²Service de Pédiatrie, C.H.U. Saint-Pierre, U.L.B.

RESUME

En Belgique, depuis janvier 2004, un vaccin combiné hexavalent offre une protection simultanée contre 6 pathogènes (poliomyélite, diphtérie, tétanos, coqueluche, Haemophilus influenzae de type b et hépatite B) et permet de limiter l'inflation du nombre d'injections nécessaires pour protéger l'enfant. La pierre angulaire de cette nouvelle combinaison vaccinale est le vaccin anti-coquelucheux acellulaire.

La vaccination de base de l'enfant peut donc être réalisée, en théorie, au cours de 5 visites et ne nécessite plus que 6 injections pour être complète.

Outre la réduction du nombre d'injections à administrer à l'enfant et par conséquent la garantie d'un meilleur confort pour lui, la vaccination hexavalente permet d'améliorer les couvertures vaccinales, de diminuer le poids des maladies évitables par la vaccination, de simplifier la gestion des programmes de vaccination et éventuellement de diminuer les coûts de mise en place de ceux-ci.

L'introduction de cette vaccination doit cependant s'accompagner d'une surveillance accrue de l'incidence des pathologies infectieuses et plus particulièrement celle de la coqueluche et des infections invasives à Haemophilus influenzae de type b. Comme pour toute nouvelle vaccination, la pharmacovigilance doit être particulièrement attentive pour déceler tout effet indésirable sévère. L'information des parents devra être largement assurée afin de maintenir leur observance des programmes de vaccination. Enfin, le corps médical devra adapter sa pratique au vaccin hexavalent qui diminue la flexibilité de choix individuels et modifie les règles de pratiques vaccinales notamment pour les vaccinations de rattrapage.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 212-8

ABSTRACT

Since January 2004, hexavalent combined vaccines are available in Belgium. They protect children simultaneously against 6 diseases (poliomyelitis, diphtheria, tetanus, pertussis, invasive infections with Haemophilus influenzae type b and hepatitis B) and reduce the number of needed injections. Acellular pertussis vaccine is the corner-stone of the combination.

Theoretically, only 5 visits and 6 injections are needed to complete the vaccination of the children.

In addition to the reduction of injections and consequently a better comfort for the child, Hexavalent vaccination favours an increase of immunization coverage, alleviation of the burden of diseases evitable by vaccination, simplification of immunisation programme and diminution of their cost.

However an increased surveillance of the incidence of the diseases, particularly for pertussis and invasive Haemophilus influenzae type b disease is needed. As always for a new product, pharmacovigilance has to be able to detect any severe adverse event. Parent's information must be strengthened to maintain confidence in the immunization programme. Medical practice will have to adapt to the new vaccine because it reduces individual flexibility and modifies the catch-up immunization schedule.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 212-8

Key words : combination paediatric vaccines, combined vaccine, DTPa-HBV-IPV/Hib

PREAMBULE

Au cours de la dernière décennie, la mise au point de nouveaux vaccins combinés et de vaccins conjugués a permis un élargissement important de la prévention vaccinale chez l'enfant.

En 1981, le calendrier vaccinal de base de l'enfant en Belgique proposait une protection contre 4 maladies (la poliomyélite, la diphtérie, le tétanos et la coqueluche). Pour être complet, ce schéma vaccinal nécessitait 4 injections et 3 prises orales, le tout pouvant être réalisé lors de 4 contacts entre l'enfant et le vaccinateur.

Depuis, la protection vaccinale s'est élargie à 6 autres maladies, le schéma vaccinal proposé aujourd'hui à l'enfant couvre 10 maladies : la poliomyélite, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, la rougeole, la rubéole, les oreillons et enfin, les infections à méningocoque C.

Depuis janvier 2004, la disponibilité d'un vaccin combiné hexavalent induisant une protection simultanée contre 6 pathogènes (poliomyélite, DTP, Hib et hépatite B) a permis de limiter l'inflation du nombre d'injections nécessaires pour protéger l'enfant contre ces 6 maladies.

La vaccination de base de l'enfant est réalisée avant l'âge de 2 ans, elle nécessite au total 6 injections et 5 contacts entre l'enfant et le vaccinateur.

Après avoir décrit les caractéristiques d'un vaccin combiné idéal, les avantages du vaccin hexavalent ainsi que les interrogations liées à son utilisation seront passés en revue.

Enfin, quelques conséquences pratiques de l'utilisation généralisée du vaccin hexavalent seront examinées.

LE VACCIN COMBINÉ " IDEAL "

Le développement de combinaisons vaccinales permet d'éviter l'inflation du nombre d'injections à administrer aux enfants au cours des 2 premières années de vie. En principe, leur utilisation doit permettre une meilleure adhésion au calendrier vaccinal recommandé et l'augmentation des couvertures vaccinales pour l'ensemble de la population.

Le vaccin combiné associe 2 ou plusieurs antigènes vaccinaux dans une même préparation :

- soit plusieurs sérotypes ou sérogroupes d'un même organisme (par exemple : le vaccin contre la poliomyélite ou le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque comprenant 23 sérotypes) ;
- soit plusieurs antigènes de pathogènes différents (par exemple : les vaccins DTP, RRO, DTP_{acellulaire}-VHB-IPV-Hib).

Le vaccin combiné idéal doit répondre à plusieurs critères en termes de sécurité, d'efficacité et d'adaptation au schéma vaccinal recommandé^{1,2}.

Sécurité et efficacité

Les pathologies contre lesquelles un nouveau vaccin combiné est développé ont déjà été, le plus souvent, efficacement contrôlées par des vaccins monovalents ou des vaccins combinés plus simples. C'est le cas par exemple du vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type (Hib) ou de celui contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTP).

Pour être acceptable, le vaccin combiné doit donc démontrer qu'il ne sera pas plus réactogène et pas moins immunogénique ou moins efficace que les vaccins précédemment utilisés.

Les études cliniques pré-enregistrement d'un vaccin combiné démontreront que les réactions non désirables locales ou systémiques immédiates ne sont pas augmentées lors de son administration. Toutefois, une pharmacovigilance particulièrement efficace sera nécessaire après la mise sur le marché du vaccin afin de mettre en évidence les éventuelles réactions non désirables plus rares (< 1/30.000 doses).

L'efficacité potentielle (*efficacy*) du vaccin combiné idéal devra être au moins égale à celle des vaccins séparés et son efficacité réelle (*effectiveness*) devra être supérieure³. L'augmentation de l'efficacité réelle du vaccin combiné peut provenir non seulement de la qualité intrinsèque du vaccin mais également de l'amélioration de la couverture vaccinale pour l'un ou l'autre des composants du vaccin en raison de la combinaison elle-même.

La mesure de l'efficacité potentielle ou réelle d'un nouveau vaccin combiné est plus complexe pour des raisons épidémiologiques, éthiques ou économiques :

- Si dans une population, les incidences et prévalences des pathologies sont fortement réduites du fait de l'utilisation de vaccins non combinés, il faudra, pour établir statistiquement l'efficacité d'un nouveau vaccin combiné par une étude clinique randomisée, augmenter de façon très importante la taille des échantillons, ce qui rend la réalisation de telles études plus difficile.
- D'un point de vue éthique, il peut être impossible de constituer un groupe témoin (non vacciné) dans une population où la vaccination non combinée est bien acceptée et atteint un haut taux de protection grâce à des couvertures vaccinales de plus de 90 %.
- Le recours à des études multicentriques dans divers pays permet de surmonter la difficulté de la taille de l'échantillon mais augmente fortement le coût de l'étude.

Pour contourner ces difficultés, une autre méthode consiste à utiliser la réponse immunitaire comme critère de substitution de l'efficacité⁴. En effet, lorsqu'une bonne corrélation existe entre les titres d'anticorps in-

duits et la protection vaccinale, l'élévation du taux d'anticorps provoquée par un nouveau vaccin peut être comparée aux seuils de protection connus. Si les titres d'anticorps induits par le vaccin combiné sont supérieurs aux seuils de protection, l'efficacité de ce dernier sera établie, même si les titres obtenus restent inférieurs à ceux obtenus par certains vaccins non combinés.

La difficulté persiste lorsqu'il n'existe pas de marqueur sérologique de protection contre la pathologie, comme c'est le cas, par exemple, pour la coqueluche.

Adaptation au schéma vaccinal

L'intérêt du vaccin combiné idéal est d'intégrer les composants administrés suivant une même séquence (par exemple : la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* de type b). Cependant, tous les schémas d'administration ne concordent pas toujours. Dans ce cas, la valence qui nécessite le plus de doses de vaccin déterminera la séquence d'utilisation du vaccin combiné. Ainsi, l'administration d'une dose supplémentaire pour certaines valences peut résulter de la combinaison vaccinale (par exemple pour la poliomyélite dans la combinaison vaccinale DTP-polio). Cette administration d'une dose supplémentaire ne doit pas avoir d'effet défavorable sur la vaccination⁵.

LE VACCIN HEXAVALENT DIPHTERIE, TETANOS, COQUELUCHE, HEPATITE B, POLIOMYELITE ET HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B (DTPA-VHB-IPV-HIB)

La combinaison vaccinale diphtérie, tétanos et coqueluche (DTP) fut mise au point dans les années 1940. Elle devint rapidement l'un des piliers de la protection vaccinale du jeune enfant. Les vaccins DTP à germes entiers (DTPw) ont joué un rôle important dans le contrôle de la coqueluche. Au cours des années 1970, l'arrêt de la vaccination anti-coquelucheuse dans plusieurs pays industrialisés a fourni la preuve quasi expérimentale de l'efficacité de cette vaccination⁶. Dans ces pays, le rejet de cette vaccination, en raison de craintes liées à la réactogénicité du vaccin anti-coquelucheux à germes entiers et des effets secondaires neurologiques potentiels, fut suivi d'une augmentation très nette de la morbidité et de la mortalité liées aux affections coquelucheuses. Ce rejet eut également pour effet de stimuler la recherche sur la maladie et son épidémiologie ainsi que celle du développement d'un vaccin moins réactogène.

Le vaccin anti-coquelucheux acellulaire devint ainsi rapidement la pierre angulaire des nouvelles combinaisons vaccinales composées d'antigènes de pathogènes différents⁷.

Fin des années 80, début des années 90, le développement du vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) souleva la question de la multiplication des injections vaccinales à

réaliser chez le nourrisson au cours de la première année de vie^{8,9}.

Puisque les schémas vaccinaux de ces deux vaccins coïncidaient, des études sur les combinaisons vaccinales entre les vaccins DTPw et Hib d'abord et DTPa/Hib ensuite furent rapidement réalisées¹⁰.

L'élimination de la poliomyélite du continent américain en 1994, de la région O.M.S. du pacifique occidental en 1997 et de l'Europe en 2000, remit à l'ordre du jour le débat entre les tenants du vaccin polio oral vivant atténué (Sabin) et ceux du vaccin polio injectable tué inactivé renforcé (Salk)¹¹. Face à l'absence de poliomyélite autochtone, le risque faible de paralysie flasque vaccinale lié au vaccin oral (1/750.000 premières doses) n'était plus acceptable. Toutefois, le passage au vaccin injectable augmentait à nouveau le nombre d'injections à administrer à l'enfant, au risque de voir s'écrouler les couvertures vaccinales.

Enfin, l'introduction de la vaccination contre l'hépatite B dans le schéma vaccinal du nourrisson à partir de 1996 imposait, selon le schéma proposé, l'injection simultanée de vaccins lors de mêmes visites.

En Belgique, l'année 2001 marque un tournant essentiel pour les programmes de vaccination. Conscients des enjeux en terme de couvertures et de l'apport des nouvelles combinaisons vaccinales en terme de sécurité, les autorités mettent en place les conditions pour assurer simultanément le passage du vaccin polio oral au vaccin polio injectable et l'introduction des combinaisons vaccinales basées sur le vaccin anti-coquelucheux acellulaire. Depuis 2001, les vaccins tétravalents DTPa-IPV et depuis 2004, le vaccin hexavalent (DTPa-VHB-IPV-Hib), sont utilisés dans les programmes de vaccination des 3 communautés linguistiques du pays.

Les avantages du vaccin hexavalent DTPa-VHB-IPB-Hib

Parmi les avantages du vaccin hexavalent, on retiendra.

La réduction du nombre d'injections à administrer par visite et du nombre total de visites nécessaires pour compléter le calendrier vaccinal de l'enfant

- Grâce à l'introduction du vaccin hexavalent en 2004, le schéma vaccinal de base complet de l'enfant ne nécessite plus que 6 injections, au lieu de 9 en 2002, et, en théorie, 5 contacts entre l'enfant et le vaccinateur. En 2003, 95 % des enfants vaccinés contre l'Hib, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite en Communauté française de Belgique ont reçu les vaccins DTPa-IPV+Hib le même jour. Cependant moins de 38 % des enfants qui ont également été vaccinés contre l'hépatite B, ont reçu ce dernier vaccin simultanément¹². La réticence des vaccinateurs à réaliser 2 injections simultanément à l'enfant explique en partie la multiplication des con-

tacts nécessaires pour compléter le schéma vaccinal de base de l'enfant. L'utilisation du vaccin hexavalent permettra certainement de réduire le nombre de contacts avec le vaccinateur.

- Le confort de l'enfant sera amélioré car il subira moins d'injections (6 au lieu de 9).
- L'acte technique étant simplifié, la consultation pourra plus largement être consacrée à l'information des parents.
- La sécurité des injections sera améliorée du fait de la réduction des manipulations, qui sont sources d'erreurs potentielles, et du nombre de seringues à éliminer.
- La diminution du nombre de contacts permettra de limiter les coûts pour les structures préventives de la petite enfance, pour la sécurité sociale et pour les parents qui font vacciner leur enfant par le pédiatre de ville ou le médecin généraliste¹³.

L'amélioration de la sécurité vaccinale

- La faible réactogénicité et la diminution des effets indésirables liés au vaccin anti-coquelucheux acellulaire par rapport à ceux liés au vaccin anti-coquelucheux à germes entiers sont clairement établies^{14,15}. Par rapport aux vaccins DTPa-IPV/Hib et VHB administrés simultanément en 2 sites, la fréquence des effets indésirables du vaccin hexavalent est du même ordre¹⁶⁻¹⁸.
- L'exposition de l'enfant au thiomersal contenu dans certains vaccins monovalents sera évitée car le vaccin hexavalent n'en contient pas.

L'amélioration des couvertures vaccinales et de la qualité de la vaccination

- Depuis 2001, le recours à la vaccination tétravalente DTPa-IPV associée à Hib a permis un gain de 8 % pour la couverture vaccinale complète de la vaccination DTP en Communauté française. Il a également été associé à l'amélioration de la qualité de la vaccination Hib : 96 % des enfants vaccinés ont à présent reçu les 3 doses de vaccin recommandées au cours de la première année de vie contre 65 % seulement en 1999¹².
- L'adhésion à la vaccination se trouve renforcée et améliorée par la diminution du risque de fausses contre-indications et des occasions vaccinales manquées.

La diminution du poids des maladies évitables par la vaccination

- L'introduction du vaccin contre l'hépatite B dans la combinaison vaccinale hexavalente devrait faciliter l'acceptation par les parents et les médecins de cette vaccination chez le nourrisson et donc, à terme, la diminution de l'incidence de la pathologie dans la population.
- En simplifiant le schéma vaccinal, le vaccin combiné facilite la possibilité d'introduire de nouvelles vaccinations dès la première année de vie. Le vaccin hexavalent facilitera, par exemple, l'introduction de

la vaccination contre les pneumocoques.

La simplification de la gestion des programmes de vaccination

- L'utilisation du seul vaccin hexavalent plutôt que 3 vaccins différents facilite toutes les procédures de gestion du programme (commande, gestion des stocks, etc.) et le coût de celles-ci.
- La notification des dates de vaccination dans le dossier médical et sur la carte de vaccination de l'enfant est simplifiée de même que la vérification de l'état vaccinal d'un enfant.

Les questions en suspens et les craintes concernant l'utilisation du vaccin hexavalent

Quelques interrogations concernant l'utilisation du vaccin hexavalent à grande échelle persistent. Elles concernent l'efficacité et la sécurité vaccinales ainsi que l'acceptation de cette combinaison par le public et les médecins.

Modification de l'efficacité vaccinale pour certaines valences

- Pour la coqueluche, l'efficacité des vaccins à germes entiers vis-à-vis des formes typiques avec plus de 21 jours de toux est estimée à 95 % après 3 injections. Celle des vaccins acellulaires est de l'ordre de 85 %^{19,20}. Le rappel à 15 mois est donc très important pour le maintien d'une protection maximale. L'amélioration des couvertures pour cette 4^{ème} dose enregistrée grâce à l'utilisation du vaccin combiné tétravalent devrait être maintenue avec le vaccin hexavalent. Chez des sujets vaccinés par un vaccin acellulaire, une modification du profil clinique de la coqueluche, notamment la diminution de la durée moyenne de la toux paroxystique a été enregistrée. Il faut tenir compte de cette modification pour la surveillance épidémiologique de cette pathologie, particulièrement dans une population où le taux de vaccination est élevé, ainsi que pour mesurer l'efficacité vaccinale lors d'études cliniques²¹. En effet la définition clinique du cas proposée par l'O.M.S. qui retient 21 jours de toux paroxystique n'est plus assez sensible dans ce cas^{22,23}.
- Pour l'*Haemophilus influenzae* de type b, une diminution systématique de la réponse en anticorps anti-PRP (polyribosyl phosphate) lors de la combinaison des vaccins conjugués Hib avec le DTP_{acellulaire} est enregistrée²⁴. Pour les experts, malgré cette diminution de la production d'anticorps avec les vaccins combinés, les taux enregistrés restent cependant toujours inclus dans le large spectre de titres d'anticorps rapportés dans les études des vaccins Hib conjugués administrés séparément. Cette diminution n'aurait pas de signification clinique²⁵. L'augmentation d'incidence des infections invasives Hib enregistrée en Angleterre, à partir de 1999, doit cependant faire réfléchir²⁶. Dans le schéma vaccinal anglais, la vaccination Hib repose uniquement sur les 3 doses administrées au cours de la première an-

née de vie simultanément à la vaccination DTPw. Aucune dose de rappel n'est prévue à 15 mois. En raison d'une rupture d'approvisionnement en vaccins DTPw, le vaccin combiné DTPa-Hib fut introduit de façon temporaire dans le programme de vaccination²⁷. Cette introduction temporaire du vaccin DTPa-Hib semble bien associée à l'augmentation d'incidence des infections invasives au cours des années suivantes. La diminution de la réponse Hib enregistrée lors de l'introduction du vaccin combiné DTPa-Hib a donc eu ici un impact clinique important²⁸. Depuis, une campagne de rattrapage a été organisée et une dose de rappel Hib à 15 mois a été introduite²⁹. Ce fait souligne la nécessité de maintenir une surveillance de qualité pour les maladies évitables par la vaccination même longtemps après leur contrôle et surtout lors de changement majeur dans la politique vaccinale²⁸.

- Pour l'hépatite B, la proportion d'enfants avec un taux séroprotecteur a été statistiquement plus faible avec l'un des vaccins hexavalents (94 % *versus* 99 %). Toutefois cette diminution ne concerne pas l'immunité cellulaire et n'aurait aucune signification clinique¹⁸.

Sécurité vaccinale et importance de la pharmacovigilance

Les essais randomisés mais non aveugles ont démontré la diminution des effets indésirables locaux des vaccins hexavalents par rapport aux vaccins administrés simultanément. Cependant l'expérience à grande échelle est nécessaire pour mettre en évidence d'éventuels effets indésirables rares. Seule une pharmacovigilance efficace permettra d'évaluer la sécurité vaccinale. En 2003, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CPS) de l'agence européenne (EMA) a réévalué la sécurité d'emploi des vaccins hexavalents à la suite de la déclaration, en Allemagne, de 3 décès survenus au décours d'une vaccination hexavalente. Ce signal a été confirmé par une étude " cas attendus, cas observés ", qui a montré que le nombre de décès inexplicables au décours de la 2^{ème} année de vie et dans les 48 heures suivant l'administration d'un vaccin hexavalent (Hexavac®) était supérieur au nombre de cas attendus. Cependant, en raison du très faible nombre de cas recensés (3 cas sur une cohorte de 700.000 enfants) et de limites méthodologiques sérieuses, cette analyse ne permettait pas d'établir une quelconque relation de cause à effet entre ces décès et la vaccination hexavalente. Dès lors, l'agence européenne a estimé qu'aucune modification des conditions d'utilisation des vaccins ne se justifie et que la balance risque/bénéfice reste favorable à l'utilisation des vaccins hexavalents. Depuis 2004, des études plus approfondies de surveillance sont néanmoins mises en place en Allemagne et en Italie, à la demande de l'EMA, pour infirmer ou non une causalité éventuelle³⁰.

Information et adhésion des parents à la vaccination hexavalente

Le vaccin hexavalent contient à la fois le vaccin

contre la poliomyélite, seule vaccination obligatoire dans notre pays et le vaccin contre l'hépatite B, vaccination pour laquelle le taux de refus des parents a été estimé à 7 % dans l'enquête de couverture vaccinale en 2003 en Communauté française. Par ailleurs, 31 % des parents de nourrissons estiment manquer d'information sur cette vaccination. Jusqu'à présent, moins de 3 % des parents considèrent la poliomyélite comme une maladie peu sévère contre laquelle on vaccine. L'impact *a priori* favorable du vaccin hexavalent sur les couvertures vaccinales pourrait néanmoins être mis en péril si la perception du public devenait très défavorable à l'un des composants du vaccin. C'est pourquoi, il est indispensable de poursuivre les efforts d'information des parents et de surveiller l'évolution des couvertures vaccinales.

Diminution de la flexibilité des programmes

La simplification du programme de vaccination qu'induit le recours au vaccin hexavalent a comme corollaire une moins grande flexibilité individuelle dans les choix vaccinaux. La diversité des vaccins disponibles sur le marché tend à diminuer. Ainsi, depuis l'introduction des combinaisons vaccinales basées sur le vaccin anti-coquelucheux acellulaire, les producteurs ont retiré du marché belge non seulement les combinaisons contenant les vaccins anti-coquelucheux à germes entiers mais également toutes les combinaisons pédiatriques du vaccin combiné diphtérie-tétanos. Les programmes de vaccination dépendent donc totalement de la disponibilité continue du vaccin hexavalent. Le nombre de producteurs de vaccins hexavalents étant restreint, une rupture sévère de production remettrait en cause l'ensemble de la prophylaxie vaccinale. Les conséquences de telles ruptures d'approvisionnement pourraient être dramatiques pour les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et la coqueluche, infections particulièrement sévères au cours de la première année de vie de l'enfant.

QUELQUES IMPLICATIONS PRATIQUES LIEES A L'INTRODUCTION DU VACCIN HEXAVALENT

L'introduction du vaccin hexavalent dans le programme de vaccination nécessite d'adapter quelques recommandations vaccinales notamment pour la vaccination de nouveau-né de mères porteuses d'antigènes HBs et pour les vaccinations de rattrapage.

Le schéma vaccinal contre l'hépatite B généralement proposé au nouveau-né de mères porteuses d'antigènes HBs comporte 3 doses de vaccin Hépatite B administrées respectivement à la naissance, à 1, et 6 mois d'âge. Le vaccin hexavalent ne peut être administré avant l'âge de 6 semaines et ne convient donc pas pour réaliser un tel schéma vaccinal. C'est pourquoi, le Conseil Supérieur d'Hygiène recommande pour ces enfants d'appliquer le schéma vaccinal suivant :

- Dans les 12 heures qui suivent la naissance : administration en 2 sites différents d'une dose de vaccin hépatite B (HBVaxPro® ou Engérix B junior®) ainsi qu'une dose de 300 UI d'immunoglobulines spéci-

ques hépatite B (HBIg).

- Ensuite, application du même schéma vaccinal que celui recommandé à tous les enfants, à partir de l'âge de 2 mois, à savoir : vaccin hexavalent à 2, 3, 4 et 15 mois.
- Un contrôle sérologique de l'AgHBs et des anticorps anti-HBs doit être réalisé un mois après la dernière dose de vaccin hexavalent, afin de s'assurer de l'efficacité de la vaccination

Pour les enfants prématurés de moins de 2.000 g à la naissance, en plus de la dose de vaccin contre l'hépatite B prévue à la naissance, une dose supplémentaire de vaccin contre l'hépatite B leur sera administrée à l'âge d'1 mois. A l'âge de 2 mois, le schéma vaccinal classique sera initié : vaccin hexavalent à 2, 3, 4 et 15 mois. Le contrôle sérologique mentionné ci-dessus sera également effectué dans ce cas³¹.

Le schéma ainsi proposé repose sur les vaccins disponibles gratuitement dans le circuit de distribution des vaccins des Communautés. Il facilite l'accès aux vaccins et permet une meilleure observance. A noter cependant que l'intervalle de 2 mois entre les 2 premières doses de vaccin contre l'hépatite B prévu dans ce schéma n'est acceptable que pour autant qu'une dose d'immunoglobulines HBIg ait été administrée à la naissance.

D'autres difficultés peuvent être rencontrées pour l'utilisation des vaccins hexavalents lors de vaccination de rattrapage chez des enfants venant de pays étrangers ou n'ayant pas complété leur schéma vaccinal dans les délais conseillés. Il existe peu de données concernant l'interchangeabilité des vaccins de producteurs différents notamment pour les vaccins anti-coquelucheux acellulaires³². Il est donc conseillé d'utiliser de préférence les vaccins d'un même producteur pour la primo-vaccination. Toutefois, une vaccination ne doit pas être retardée si le vaccin utilisé précédemment n'est pas connu ou est indisponible.

On retiendra également que si un vaccin hexavalent est utilisé en vaccination de rattrapage, l'intervalle minimum à respecter entre les doses sera égal au plus grand intervalle nécessaire pour l'un des antigènes présents dans le vaccin. Le vaccin hexavalent ne sera plus indiqué au-delà de l'âge de 5 ans car la vaccination Hib, n'est plus recommandée à partir de cet âge.

CONCLUSION

La vaccination hexavalente permet de protéger l'enfant contre 6 maladies tout en limitant le nombre d'injections à administrer. Les bénéfices attendus en termes de couvertures vaccinales et de bénéfice direct pour l'enfant dépendront du maintien de l'observance des parents à l'ensemble du programme de vaccination. L'information des parents ainsi que leur collaboration restent indispensables. Par ailleurs, une surveillance épidémiologique à long terme de l'incidence des maladies de même qu'une pharmacovigilance effi-

cace doivent être assurées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ellis R : Development of combination vaccines. *Vaccine* 1999 ; 17 : 1635-42
2. Gordon A : Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1042-53
3. Decker MD : Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : S10-8
4. Plotkin SA : Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 63-75
5. Anonymous : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP) : Combination Vaccines for Childhood Immunization. *MMR* 1999 ; 48 (RR05) : 1-15
6. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR et al : Impact of anti-vaccine movements on pertussis control : the untold story. *Lancet* 1998 ; 351 : 356-61
7. Capiou C, Poolman J, Hoet B et al : Development and clinical testing of multivalent vaccines based on a diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine : difficulties encountered and lessons learned. *Vaccine* 2003 ; 21 : 2273-87
8. Granoff DM, Holmes SJ, Osterholm MT et al : Induction of immunologic memory in infants primed with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 663
9. Ward JI, Broome CV, Harrison LH, Shinefield H, Black SB : *Haemophilus influenzae* type b vaccines : Lessons for the future. *Pediatrics* 1988 ; 81 : 886-93
10. Hoppenbrouwers K, Kanra G, Roelants M et al : Priming effect, immunogenicity and safety of an *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate (PRP-T) and diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) combination vaccine administered to infants in Belgium and Turkey. *Vaccine* 1999 ; 17 : 875-86
11. Swennen B, Levy J : Oral poliomyelitis vaccine : time to change ? *Vaccine* 2001 ; 19 : 2262-7
12. Swennen B, Robert E : Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en Communauté française (Bruxelles excepté). Rapport Communauté Française, PROVAC 2003
13. FitzSimons D, François G, Emiroglu N, Van Damme P : Combined hepatitis B vaccines. *Vaccine* 2003 ; 21 : 1310-6
14. Rosenthal S, Chen R, Hadler S : The safety of acellular pertussis vaccines vs whole-cell pertussis vaccine. A postmarketing assessment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 ; 150 : 457-60
15. Geier DA, Geier MR : An evaluation of serious neurological disorders following immunization : a comparison of whole-cell pertussis and acellular pertussis vaccines. *Brain & Development* 2004 ; 26 : 296-300
16. Zepp F, Knuf M, Heininger U et al : Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* 2004 ; 22 : 2226-33
17. Liese JG, Stojanov S, Berut F et al : Large scale safety study of a liquid hexavalent vaccine (D-T-acP-IPV-PRP-T-HBs) administered at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. *Vaccine* 2002 ; 20 : 448-54

18. Aristegui J, Dal-Ré R, Diez-Delgado J et al : Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2003 ; 21 : 3593-600
19. Edwards KM : Acellular pertussis vaccine – a solution to the pertussis problem ? *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 15-20
20. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C : Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003 ; 21 : 2003-14
21. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al : A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 341-8
22. Tozzi AE, Rava L, Ciofi degli Atti ML et al : Clinical presentation of Pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 1069-75
23. Heininger U : Recent progress in clinical and basic pertussis research. *Eur J Pediatr* 2001 ; 160 : 203-13
24. Swennen B, Sternon J : Les vaccins conjugués. *Rev Med Brux* 2002 ; 23 : A237-46
25. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA : Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999 ; 354 : 2063-8
26. Hargreaves RM, Slack MP, Howard AJ, Anderson E, Ramsay ME : Changing patterns of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales after introduction of the Hib vaccination programme. *BMJ* 1996 ; 312 : 160-1
27. McVernon J, Andrews N, Slack MPE, Ramsay ME : Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003 ; 361 : 1521-3
28. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ et al : Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *JID* 2003 ; 188 : 481-5
29. *Haemophilus influenzae* type b vaccine-booster campaign. Editorials. *BMJ* 2003 ; 326 : 1158
30. Anonymous : From The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : Public statement Prevenar – Shortage of supply. EMEA/6659/04-Final
31. www.health.fgov.be/CSH_HGR
32. Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD et al : Interchangeability of 2 Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis vaccines in infancy. *Pediatrics* 2002 ; 109 : 666-72

Correspondance et tirés à part :

B. SWENNEN
 Ecole de Santé Publique
 Département d'Epidémiologie et de Médecine préventive
 Route de Lennik 808 CP 595
 1070 Bruxelles

Travail reçu le 22 juillet 2004 ; accepté dans sa version définitive le 26 juillet 2004.