

Matériel



Matériel



LA VACCINATION

Manuel pratique de tous les vaccins

Nizar Ajjan

 **MASSON**

Matériel protégé par le droit d'auteur

LA VACCINATION

Manuel pratique de tous les vaccins

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Virologie humaine, par H. FLEURY. *Abrégés connaissances et pratique*. 2009, 5^e édition, 288 pages.

VIH et sida, par C. KATLAMA, J. GHOSN et *al.* *Abrégés de médecine générale*. 2008, 2^e édition, 216 Pages.

Bactériologie médicale – Techniques usuelles, par F. DENIS, M.-C. PLOY, C. MARTIN, É. BINGEN, R. QUENTIN. 2007, 608 pages.

Médecine des voyages - Médecine tropicale, par O. BOUCHAUD, P.-H. CONSIGNY, M. COT, S. ODERMATT-BIAYS. *Abrégés connaissances et pratique*. 2007, 360 pages.

Bactériologie médicale, par CH. NAUCIEL. *Abrégés connaissances et pratique*. 2005, 276 pages.

Les hépatites virales, par E. CLAUDE, L. CONSTENTIN, S. BEAULIEU. *Abrégés de médecine générale*. 2004, 2^e édition, 208 pages.

LA VACCINATION

Manuel pratique de tous les vaccins

Nizar Ajjan

Avec la collaboration de

Nicole GUÉRIN

François DENIS

Michel REY



ELSEVIER
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ».

Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie :

20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris Tél. : 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur, est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-70692-9

Elsevier Masson S.A.S. – 62, rue Camille-Desmoulins – 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

Liste des auteurs

AJJAN Nizar, pédiatre, ancien directeur des relations médico-scientifiques de Pasteur-Mérieux.

GUÉRIN Nicole, pédiatre, ancien chef de service au Centre international de l'enfance à Paris.

DENIS François, chef du laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, à l'hôpital Dupuytren de Limoges.

REY Michel, consultant de l'OMS et professeur honoraire de pathologie infectieuse et tropicale à la faculté de médecine de Clermont-Ferrand.

Préface

Les vaccinations sont de plus en plus utiles, tant dans les pays en développement que dans les pays industrialisés. Elles sont aussi de plus en plus nombreuses, mais dans la mesure où les épidémies meurtrières ont disparu, où certaines maladies infectieuses sont en voie d'extinction, en Europe et en Amérique, il est difficile de faire comprendre à la population la nécessité de vacciner les enfants contre un risque qui semble devenir mineur. L'élimination de la poliomyélite est une réalité pour certains continents, une perspective difficile à atteindre pour d'autres. Voici presque quarante ans que l'Organisation mondiale de la santé a lancé le Programme élargi de vaccinations (PEV), et si les problèmes financiers sont des obstacles importants pour la vaccination dans les pays pauvres, l'acceptabilité des vaccinations pose partout des problèmes croissants.

Or grâce aux techniques nouvelles de laboratoire, en immunologie et en génétique, en microbiologie et en virologie, les vaccins traditionnels sont améliorés, permettant la réalisation de calendriers vaccinaux simplifiés efficaces, et de nouveaux vaccins contre d'autres maladies sont mis au point.

Il apparaissait donc nécessaire de répondre aux questions que se posent les familles, les puéricultrices et les infirmières, les médecins généralistes, du travail ou de santé publique, les pédiatres, les chercheurs, les fabricants.

Qui d'autre que Nizar Ajjan pouvait répondre à tous ?

Pédiatre formé à l'hôpital des Enfants Malades, élève des Professeurs Robert Debré et Maurice Lamy, il a naturellement le goût de la recherche appliquée pour le bien des enfants et possède le don de s'exprimer clairement. Initié aux vaccinations au sein de l'équipe du Centre international de l'enfance, il se passionne pour ce sujet. C'est alors qu'il rentre dans l'équipe Mérieux et qu'il établit un pont entre les fabricants, les chercheurs et les utilisateurs, parcourant la France d'un centre de PMI à un hôpital pour un enseignement post-universitaire, en théorie et en pratique, en-deçà et au-delà des frontières de l'hexagone. À la retraite, il se maintient méticuleusement et avec persévérance au fait de l'actualité.

Ce livre est une véritable bible des vaccinations, et annonce aussi les progrès à venir en matière de prévention des maladies transmissibles. Après un historique court, mais précis, le chapitre très savant des bases immunologiques des vaccinations peut, par sa clarté, instruire beaucoup de médecins au sujet des dernières découvertes sur la réponse immunitaire.

Du chapitre sur le calendrier des vaccinations, chacun devrait conclure qu'il n'y a pas de calendrier permanent et universel et que celui-ci se module en fonction du temps et de l'espace « épidémiologique ».

Les vaccinations ne sont pas seulement destinées aux enfants. Les adultes, y compris les sujets âgés, sont aussi concernés. Des risques particuliers, liés à l'activité professionnelle, aux voyages, ou à certaines affections chroniques, motivent des vaccinations supplémentaires.

Les vaccinateurs trouveront ici également toutes les informations utiles sur la conservation et le mode d'administration des vaccins, sur les indications, les effets indésirables, les contre-indications, et sur la réglementation en vigueur.

Les « Réponses à quelques questions » pourraient à elles seules faire l'objet d'une brochure de vulgarisation car on y trouve la réponse à des questions qui nous sont constamment posées, soit par les familles dans nos consultations, soit par des médecins ou des puéricultrices qui se trouvent devant de telles situations.

Le Dr Ajjan a ainsi consacré sa vie professionnelle à sa passion, les vaccins et les vaccinations, il a publié sur ce thème plusieurs ouvrages qui ont été traduits en plusieurs langues pour une meilleure diffusion. Le présent travail permet d'être au courant des dernières découvertes en immunologie et en vaccinologie, de leurs applications pratiques et de leurs justifications. Il rassemble une énorme documentation.

Souhaitons que son utilité soit reconnue et qu'il rencontre le succès qu'il mérite.

Docteur Nicole GUÉRIN

Professeur François DENIS

Professeur Michel REY

Avant-propos

Les recherches concernant les données de base de la microbiologie, de la pharmacologie et de l'immunologie fondamentale ont permis, ces dernières années, le développement de nos connaissances en matière de vaccination, ainsi que le changement radical de l'épidémiologie de certaines maladies infectieuses et de leur contrôle dans les pays où une large couverture vaccinale est assurée.

La pratique vaccinale constitue l'une des plus importantes activités des pédiatres, des médecins généralistes, médecins de santé scolaire et de santé publique. Ceux-ci disposent pourtant, malheureusement, de renseignements de sources différentes, parfois contradictoires, et le plus souvent fragmentaires.

Dans ce livre, nous avons voulu donner une réponse à des questions auxquelles les médecins sont régulièrement confrontés dans leur pratique courante et quotidienne.

Nous avons développé, à côté de certaines notions pratiques, quelques données scientifiques de base en nous appuyant sur des publications françaises et étrangères ainsi que sur notre expérience personnelle.

Dans certains cas, nous avons dégagé une réponse que nous considérons la plus spécifique, à partir de plusieurs opinions et jugements formulés dans la littérature médicale.

Afin d'obtenir le maximum d'informations en matière de prévention, il convient de coordonner les efforts des chercheurs et des responsables de la vaccination, ainsi que d'autres spécialistes, pour organiser et mettre au point des études cliniques portant, non seulement sur les nouveaux vaccins, mais aussi sur les vaccins disponibles, sur leur innocuité et efficacité, dans différentes situations pathologiques et chez les sujets dits à « contre-indications ».

Le problème de la formation reste, sans conteste, l'un des plus importants. Malgré les efforts enregistrés ces dernières années, il est primordial d'augmenter les capacités d'enseignement théorique, pratique et de recherches en matière de vaccination. Il faut aussi développer les possibilités de formation concrète sur le terrain et la création d'un enseignement adapté.

La mise en place en 1990 du Comité technique des vaccinations et des Réseaux sentinelles de recueil de l'information concernant l'épidémiologie de certaines maladies infectieuses, et enfin de l'Institut de veille sanitaire (InVS), nous permet de nous donner des informations précises concernant la morbidité et la mortalité des maladies infectieuses, la couverture vaccinale, l'efficacité d'un programme de vaccination et les effets secondaires dus aux vaccins.

Plus de cent ans après la découverte de Pasteur, malgré la mise au point de vaccins sûrs et efficaces, et à défaut d'une couverture vaccinale suffisante, des millions d'enfants meurent encore dans le monde, sans compter les handicaps somatiques, sensoriels ou mentaux occasionnés par des maladies telles que la poliomyélite, la rougeole, le tétanos, la méningite et encore d'autres.

Le problème des vaccinations intéresse aussi bien les sciences fondamentales que l'application sur le terrain. C'est essentiellement avec le pédiatre, le généraliste, le médecin de santé publique, l'épidémiologiste, l'immunologiste, que les recherches en matière d'immunisation ont pu le mieux s'effectuer.

Si le médecin vaccinateur veut exercer pleinement sa mission de mise au point d'un programme de prévention, l'organisation de celui-ci soulève non seulement des problèmes techniques et financiers, mais aussi des questions théoriques, éthiques et politiques, parfois imprudemment négligées. Il doit, en outre, assurer sa mission de conseil, d'exécution et de méthodologie.

La formation des spécialistes en matière de vaccination doit être conçue dans une double perspective, celle de la préparation à la recherche avec des connaissances très approfondies en immunologie, en épidémiologie, en statistiques et celle de l'application sur le terrain des résultats obtenus par ces recherches.

La vaccinologie ne doit pas être dissociée de la pédiatrie préventive ainsi que des soins de santé primaire. Leur pratique nécessite une préparation adéquate et surtout, une expérience sur le terrain afin de choisir parmi les découvertes scientifiques fondamentales et les nouvelles méthodes de prévention celles qui peuvent être généralisées sans danger, avec profit, à des populations cibles.

L'évaluation des résultats acquis sur le terrain, après la mise au point d'un programme de vaccination, permet de juger de l'efficacité de celui-ci, de son adoption, de sa modification ou de son rejet.

Pour être efficace, la plupart des vaccins, sauf certains vaccins à virus vivants atténués, nécessitent plusieurs injections et plusieurs rappels pour déterminer une protection durable. Afin de simplifier le calendrier de vaccination, il est particulièrement intéressant d'associer les vaccins.

L'élargissement de la gamme des vaccinations pose cependant des problèmes particuliers, en ce qui concerne la qualité de l'immunité conférée par les vaccins et leur association, le rythme des injections, le problème de la stratégie des vaccinations, la protection individuelle ou collective, l'établissement d'un calendrier adapté aux conditions épidémiologiques où de nouveaux vaccins seront inclus ; se posent enfin les problèmes de la poursuite de l'immunisation lorsqu'une maladie est complètement éradiquée.

Le calendrier des vaccinations est basé sur des données concernant à la fois l'épidémiologie des maladies et la réponse immune des sujets vaccinés. Les recommandations finales tiennent compte de ces considérations ainsi que des résultats des essais effectués sur le terrain, démontrant l'efficacité ou l'échec du calendrier ainsi établi.

Plusieurs acquisitions fondamentales scientifiques et technologiques ont été enregistrées ces dernières années. Parmi les biotechnologies nouvelles, certaines d'entre elles présentent un intérêt immédiat pour l'élaboration de nouveaux vaccins ou le perfectionnement de vaccins déjà existants, contribuant à la production de vaccins plus sûrs, plus efficaces, moins réactogènes et moins coûteux.

La technologie de recombinaison génétique de l'ADN a déjà contribué, et contribuera dans l'avenir, à la mise au point de vaccins contre des maladies jusqu'ici impossibles à prévenir, telles que les maladies parasitaires ou certaines maladies à virus neurotropes graves.

Grâce à ces technologies nouvelles, nos connaissances ont avancé en ce qui concerne les caractéristiques antigéniques des micro-organismes eux-mêmes, leur structure moléculaire et la signification immunologique précise de leurs divers constituants qui interviennent dans la réponse immunitaire ; cela permet d'entrevoir de nouvelles stratégies vaccinales pour lutter contre les maladies transmissibles, permettant ainsi de réduire leurs conséquences sur le plan humain et socio-économique.

Nous tenons à remercier ici tout particulièrement le docteur Nicole Guérin, le professeur François Denis et le Professeur Michel Rey et qui ont bien voulu approuver et préfacer ce manuel.

Nous remercions également le docteur Marie-Alexandra Alyanakian, praticien hospitalier au Laboratoire d'immunologie de l'hôpital Necker-Enfants Malades, qui a aimablement accepté de relire et de critiquer le chapitre consacré aux bases immunologiques des vaccinations.

Nous remercions aussi Mesdames Nicole de Blanquet de Rouville et Françoise Kahn pour leur précieuse collaboration et le docteur Colette Fillastre, qui m'a initié à la vaccinologie au Centre international de l'enfance.

Liste des principales abréviations

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>	Ca	Vaccin coqueluche acellulaire
AcHA	Anticorps antihépatite A	C4	Complément (fraction 4)
AcHB	Anticorps antihépatite B	CF	Facteur de colonisation
ACIP	<i>Advisory committee on immunization practices</i>	CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
ADA	Adenosine désaminase	CHO	Cellules d'ovaires de hamster chinois
ADN	Acide désoxyribonucléique	CTV	Comité technique des vaccinations
AEF	<i>Allogenic enhancement factor</i>	CDC	<i>Centers for disease control</i> (Atlanta)
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	CGE	Coqueluche à germes entiers
AG	Âge gestationnel	CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
AGG	Agglutinogènes	CMV	Cytomégalovirus
AgHBc	Antigène core de l'Hépatite B	CPA	Cellule présentatrice d'antigène
AgHBs	Antigène de surface du virus de l'hépatite B	CNRL	Centre national de référence des listérioses
AL ₂ O ₃	Hydroxyde d'alumine	CIN	Néoplasie intraépithéliale cervicale
AMM	Autorisation de mise sur le marché	CTV	Comité technique des vaccinations
ALVAC	Virus de la variole du canari (<i>Canary pox</i>)	CVI	Centre de vaccinations internationales
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé	DGS	Direction générale de la santé
ANRS	Agence nationale de recherche sur le sida	DT	Vaccin diphtérique à concentration réduite et antitétanique
ARN	Acide ribonucléique	DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
ASB	Anticorps sérique bactéricide	DO	Déclaration obligatoire
ARO	Acide aminé aromatique	DTC	Diphtérie-tétanos-coqueluche (vaccins combinés)
ASC	Cellules sécrétrice d'anticorps (<i>antibody secretary cells</i>)	DTCP	Diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (vaccins combinés)
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation	DTCaP	Diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire poliomyélite (combinés)
AVS	Activité de vaccination supplémentaire	EAC	Erythrocyte-anticorps-complément
BCG	Bacille de Calmette et Guérin	EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>
Bb	<i>Borrellia burgdorferi</i>		

Liste des principales abréviations

EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes	HPV	Papillomavirus humain
EJ	Encéphalite japonaise	HSV1	Herpes simplex virus type1
EL	ELISA (<i>Enzyme linked immunoasorbant assay</i>)	HSV2	Herpes simplex virus type2
Epibac	Réseau de surveillance des méningites et des bactériémies à <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neseria méningitis</i> , <i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>Listéria monocytogènes</i>	ICRC	<i>Indian cancer research center</i>
ET	Encéphalite à tiques	IDR	Intradermo-réaction
ETEC	Escherechia coli enterotoxinogen	Ig	Immunoglobuline (G, M, A, D, E)
Fab	<i>Fragment antigen-binding</i>	IHA	Inhibition de l'hémagglutination
FHA	<i>Filamentous hemagglutinin</i>	IIM	Infection invasive à méningocoque
FAMA	<i>Fluorescent antibody against membrane antigen</i>	IL-1	Interleukine 1 (LAF)
Fc	Fragment cristallisable	IL-2	Interleukine 2 (TCGF)
FIM	Fimbrae	IM	Intramusculaire
FUTURE	<i>Female united to unilateraly reduce endo/ ectocervical disease</i>	Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
FTS	Facteur thymique sérique	InVS	Institut de veille sanitaire
GACVS	Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins	IPV	<i>Inactivated poliomyelitis vaccine</i> (polio injectable)
GEAC	Gastro-entérites aiguës communautaires	Ir	<i>Immune response</i> (gènes)
GEIG	Groupe d'études et d'information sur la grippe	Is	<i>Immune suppressor</i>
GHD	<i>Genital herpes disease</i>	Isg	<i>Immune serum globuline</i>
Grog	Groupe régional d'observation de la grippe	Kd	Kilodalton
HA	Hépatite A	L	<i>Light</i> (chaîne)
HB	Hépatite B	LAF	<i>Lymphocyte activating factor</i> (Interleukine 1)
HAT	Hypoxanthine aminoptérine thymidine	LPF	<i>Lymphocytosis Promoting Factor</i>
Hib	<i>Haemophilus influenzae b</i>	LPS	Lipopolysaccharide
HHE	<i>Hypotonic-hyporesponsive episodes</i>	LT	<i>Labil toxin</i>
HGPRT	Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase	MVA	Virus modifié de la vaccine d'Ankara
HLA	<i>Human leucocytes Antigens</i>	NK	<i>Natural killer</i> (cellules)
HLT	Toxine thermolabile	NYVAC	Virus de la vaccine atténué
		OMA	Otite moyenne aigu
		OMS	Organisation mondiale de la santé
		OPEX	Opérations extérieures
		PCV	Pastille de contrôle du vaccin
		PEG	Polyéthylène glycol
		PESS	Panencéphalite sclérosante subaiguë

PEV	Programme élargi de vaccination	STEC	<i>Shiga toxin eshereshia coli</i>
PGE2	Prostaglandine E2	SUH	Syndrome urémique hémolytique
PHA	Phytohémagglutinine	TBE	<i>Tik-born Encephalitis</i>
PI	Phénol insoluble	TC	T cytotoxiques (lymphocytes)
PNP	Purine nucléoside phosphorylase	TCT	Toxine cyto-trachéale
PRN	Pertactine	TDN	Toxine dermonécrotique
PRP	Polyribosyl-ribitol-phosphate	TNN	Tétanos néo-natal
PSDP	Pneumo de sensibilité diminué à la pénicilline	TRF	<i>T cell replacing factor</i>
PT	<i>Pertussis toxin</i> (toxine pertussique)	TT	Traitement
RAST	<i>Radio-allergosorbent test</i>	TTL	Test de transformation lymphoblastique
RCM	Rubéole congénitale malformative	VAV	Vaccination antivariolique
Renaroug	Réseau de surveillance de la rougeole	VBE	Virus Epstein-Barr
Renacoq	Réseau de surveillance de la coqueluche	VBI	Vaccin bactérien inactivé
Renarub	Réseau de surveillance de la rubéole	VC	<i>Vibrio cholerae</i>
RFFIT	<i>Rapid fluorescent focus inhibition test</i>	VEE	Virus de l'encéphalite équine
Rh	Rhésus	VHA	Virus de l'hépatite A
RIA	<i>Radio-immuno assay</i>	VHB	Virus de l'hépatite B
RIST	<i>Radio-immunosorbent test</i>	VHC	Virus de l'hépatite C
ROR	Rougeole-oreillons-rubéole (vaccin)	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
SC	Sous-cutanée (injection)	VIN	<i>Vulval intraepithelial neoplasique</i>
SEP	Sclérose en plaques	VLP	<i>Virus like particules</i> (pseudo-particules virales)
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise	VIN	<i>Vulval intraepithelial neoplasia</i>
SIRS	Soluble immune response suppressor	VVA	Vaccin vivant atténué
SIV	<i>Simian immunodeficiency syndrome</i>	VVI	Vaccin viral inactivé
SM	<i>Schistosoma Mansoni</i>	VPI	Vaccin poliomyélitique inactivé injectable
SMU	Service médical d'unité	VPO	Vaccin polio oral
SN	Séro-neutralisation	VRS	Virus respiratoire syncytial
SSI	<i>Statens Serum Institute</i>	VVA	Vaccin vivant atténué
ST	Stable toxin		

Les différents types de vaccins et leur histoire

CHAPITRE 1

Vaccins bactériens tués ou inactivés.....	3
Vaccins viraux	4
Vaccins sous-unités	4
Vaccins anti-parasitaires	5
Vaccins produits par génie génétique	5

C'est à Edward Jenner [5] que l'on doit en 1796, la première tentative de vaccination systématique contre la variole. Mais tout en ayant découvert et appliqué, pour la première fois, la plus profitable des réactions croisées, il était loin de soupçonner les finesses de l'immunologie fondamentale.

Il a fallu, en réalité, attendre Pasteur [7], un siècle plus tard, pour pouvoir aborder et comprendre le problème de la vaccination. Le génie de Pasteur est d'avoir démontré, non seulement l'origine des maladies infectieuses, mais d'avoir dans le même temps prouvé que l'on pouvait se protéger contre elles, par l'injection de germes atténués, déterminant une maladie bénigne inapparente, laissant une immunité active solide et durable.

L'étape décisive fut franchie en 1885, lorsque Pasteur appliqua, pour la première fois, une vaccination antirabique au petit Joseph Meister sévèrement mordu par un chien atteint de rage.

Puis une dizaine d'années après la découverte de Pasteur, d'autres vaccins ont été produits.

En 1896, Wrigth expérimente chez l'homme le premier vaccin tué contre la typhoïde et, en 1915, Widal suggère l'emploi d'une vaccination triple associant au bacille typhoïdique les bacilles paratyphoïdiques A et B.

En 1884, Koch découvre le vibron cholérique et Ferran puis Haffkine, en 1892, tentent d'immuniser les sujets par des bacilles vivants.

Ce n'est qu'en 1923 que les premiers résultats de vaccination contre la coqueluche à germes entiers furent rapportés par Madsen. À la même époque, Ramon

découvre l'anatoxine diphtérique puis tétanique tandis que Calmette et Guérin découvrent le BCG.

VACCINS BACTÉRIENS TUÉS OU INACTIVÉS

Entre 1882 et 1927, seuls des vaccins bactériens ont été mis au point. Ces vaccins font, encore aujourd'hui, l'objet de controverses du fait de leur efficacité relative et de la mauvaise tolérance de la plupart d'entre eux.

Un *nouveau vaccin coquelucheux acellulaire* est actuellement disponible. Il contient la toxine pertussique (PT) détoxifiée, l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), avec ou sans la pertactine ; ce vaccin s'est révélé moins réactogène que le vaccin anticoquelucheux à germes entiers, utilisé autrefois. Le vaccin coquelucheux acellulaire utilisé au Japon à partir de l'âge de 2 ans depuis une vingtaine d'années, a été récemment inclus dans le calendrier des vaccinations aux États-Unis, au Canada, en France et dans la plupart des pays européens, aussi bien en primo-vaccination qu'en rappel. Le vaccin acellulaire est actuellement combiné à d'autres vaccins (diphtérie, tétanos, polio, *Haemophilus b* et hépatite B). Un vaccin combiné contenant une dose réduite de diphtérie, de coqueluche acellulaire, de tétanos, et de polio a été mis récemment sur le marché. C'est le DTCaP.

Un *vaccin cholérique bivalent*, composé de bactéries entières inactivées, associées à la sous-unité B de la toxine cholérique s'est révélé protecteur dans 80 % des cas, pendant les six premiers mois après vaccination.

VACCINS VIRAUX

Dès 1932, des tentatives de mise au point de vaccins viraux ont pu être entreprises.

Un vaccin contre la grippe, préparé par Salk, s'est révélé inefficace. En 1937, un vaccin anti-marijuana, préparé à partir de la souche 17D Rockfeller, s'est montré efficace et peu réactogène. Ce vaccin autrefois thermolabile, est actuellement thermostable et peut être conservé à + 4 °C.

Mais l'ère des vaccins viraux a véritablement commencé en 1949, grâce à l'élaboration des techniques de cultures tissulaires par Enders, Weller et Robbins, permettant, en même temps, la production à grande échelle des virus et des vaccins viraux vivants atténués ou inactivés.

Depuis lors, la production des vaccins a bénéficié de nouveaux moyens techniques auxquels s'ajoutent les méthodes de purification, d'ultracentrifugation et de chromatographie, ainsi que les procédés modernes de culture tissulaire sur microporteurs en biocytogénérateur mise au point par Van Wezel, enfin par l'utilisation de lignées cellulaires continues : les cellules VERO.

Ces techniques modernes ont permis, en 1955 [11], la fabrication d'un vaccin poliomyélique inactivé, mis au point par Salk, très perfectionné, et d'un très haut degré de purification et en 1957, Sabin [10] administre pour la première fois le vaccin poliomyélite par voie orale, d'abord monovalent puis trivalent.

En 1958, la culture du virus de la rougeole a permis l'obtention de vaccins vivants atténués, d'abord le vaccin Edmonston B qui est actuellement utilisé en France puis celui de Schwarz.

En 1967, le vaccin rabique a bénéficié d'énormes progrès, grâce aux travaux de Koprowski et Wiktor [13] ; un vaccin moderne a été développé par ces auteurs, sur cellules diploïdes humaines exempt de toutes substances nerveuses, permettant aussi bien une prophylaxie qu'un traitement post-exposition, dans des conditions d'innocuité, d'efficacité et d'atotoxicité exceptionnelles.

Les vaccins contre la rubéole souche RA 27/3 [8] et les oreillons, souche Jeryl-Lynn, sont utilisés depuis 1969 et, en 1973, Takahashi au Japon a mis au point un vaccin vivant atténué contre la varicelle souche OKA [12].

Depuis lors, plus de vingt vaccins sont utilisés dans le monde dont deux ces dernières années : le vaccin polysaccharidique préparé à partir de l'antigène Vi, extrait

de la capsule de *Salmonella typhi* en 1989 et le vaccin inactivé contre l'hépatite A depuis 1992.

Plus récemment, un vaccin conjugué contre le méningocoque C et un vaccin pneumococcique hépatovalent conjugué se sont révélés efficaces dès l'âge de 2 mois.

VACCINS SOUS-UNITÉS

La mise au point par Maupas en 1976 [6] du vaccin contre l'hépatite B, préparé à partir de l'AgHBs purifié, d'origine plasmatique et, dès 1980, son utilisation à grande échelle a permis l'élaboration de stratégies vaccinales en fonction de l'épidémiologie de la maladie, du rythme des injections et des rappels, ainsi que de la vaccination des groupes à risques.

Les difficultés de production de ce dernier vaccin ont orienté les chercheurs vers la préparation du vaccin contre l'hépatite B par génie génétique.

Trois vaccins, dits de « deuxième génération », produits par recombinaison génétique sont les seuls actuellement autorisés et utilisés en France : l'un d'entre eux est préparé sur cellules CHO, dérivés d'ovaires de hamster chinois, les deux autres sont préparés sur levure de bière, le *Saccharomyces cerevisiae*. Ces vaccins sont largement utilisés, selon le schéma de vaccination recommandé dans le calendrier de vaccination français.

Dès 1968, des vaccins préparés à partir de la fraction polysaccharidique membranaire ou capsulaire [4], se sont révélés très immunogènes chez l'adulte bien portant. Mais ces vaccins ont l'inconvénient d'être moins efficaces chez les enfants âgés de moins de 2 ans qui constituent le groupe le plus vulnérable aux maladies invasives, dues aux bactéries encapsulées.

Cette inefficacité relative est due à l'incapacité du polysaccharide d'induire une réponse-mémoire au niveau des lymphocytes T spécifiques des antigènes protéiniques.

Afin de rendre ces vaccins plus immunogènes chez les nourrissons, le couplage du PS à une protéine porteuse a permis la transformation de l'antigène T-indépendant en antigène T-dépendant.

Cinq vaccins polysaccharidiques sont disponibles :

- le vaccin méningococcique A et C ;
- le vaccin pneumococcique comportant 23 sérotypes ;
- le vaccin typhoïdique Vi ;
- le vaccin contre l'*Haemophilus*.

L'administration de ces vaccins après l'âge de deux ans détermine une immunité chez au moins 98 % des vaccinés, après une seule injection, avec une durée d'immunité de trois à cinq ans.

Le couplage du polysaccharide de l'*Haemophilus influenzae b* (le PRP) avec une protéine thymo-dépendante – tétanique, toxine diphtérique détoxifiée (le CRM 197) – et la protéine externe de la membrane du méningocoque, a permis d'augmenter l'immunogénicité et l'efficacité de ce vaccin dès l'âge de 2 mois, en association avec le vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche, polio-myélie, Hib, et contre l'hépatite B (vaccin hexavalent).

Un vaccin pneumococcique conjugué (CRM 197) contenant sept sérotypes ainsi qu'un vaccin contre le méningocoque C conjugué (CRM 197), tous les deux efficaces dès l'âge de deux mois, sont utilisés en France depuis 1999.

L'extrême variabilité du *virus de l'immunodéficience humaine* (VIH) constitue une difficulté majeure dans le développement d'un vaccin contre le sida.

Actuellement, plus d'une vingtaine de candidats vaccins sont à l'étude dans le monde, préparés soit à partir du virus entier inactivé, soit par recombinaison génétique, utilisant comme vecteur d'expression les baculovirus, le BCG, les adénovirus, le virus de la vaccine atténuée (NYVAC) et tout récemment le virus de la variole du canari, le *Canary pox* où l'on a cloné des gènes codant pour la protéine d'enveloppe gp 160 ou ses deux sous-unités, le gp 120 et 41. Malgré l'utilisation chez des volontaires de ces candidats vaccins, il est actuellement trop tôt pour donner un délai de mise au point d'un vaccin efficace vis-à-vis des différentes souches de virus VIH.

VACCINS ANTI-PARASITAIRES

L'approche vaccinale des maladies parasitaires a mis beaucoup de temps à prendre corps pour de multiples raisons : d'une part, parce que les connaissances en immunologie parasitaire ont été pendant très longtemps en retard et, d'autre part, parce que la multiplication de certains parasites *in vitro* est encore impossible.

Malgré ces difficultés, des résultats encourageants sont obtenus – grâce à l'application de la recombinaison génétique ou à l'utilisation d'un peptide synthétique – pour la production d'un vaccin contre le *Plasmodium falciparum* et d'un vaccin contre la bilharziose, utilisant la protéine P 28 rebaptisée « SM¹ 28 GST », en rai-

son de son activité glutathion transférase. L'efficacité de ce vaccin chez les babouins et les rongeurs est prometteuse, elle laisse espérer une vaccination humaine dans les années à venir.

VACCINS PRODUITS PAR GÉNIE GÉNÉTIQUE

Des nouvelles technologies d'identification des gènes permettront à l'avenir, d'améliorer certains vaccins à germes entiers. L'identification des antigènes conférant l'immunité cellulaire aux personnes infectées par le bacille tuberculeux permettra l'élaboration d'un vaccin BCG de meilleure qualité.

Une autre stratégie consiste à utiliser un polymère microsphérique, à base d'acide lactique ou d'acide glycolique lactique, chargé d'antigènes biodégradables, à libération prolongée. Elle permet l'administration de vaccins en une dose unique sans qu'un rappel soit nécessaire. Malgré les résultats préliminaires intéressants obtenus avec ce type de vaccins, l'application de ceux-ci, se heurte encore à des difficultés techniques, concernant la stabilité des antigènes délivrés dans les microparticules.

La mise au point de vaccins capables de stimuler les réponses immunitaires au niveau des muqueuses permettra l'administration des vaccins par voies orale, nasale, rectale ou vaginale.

Au cours du XXI^e siècle, des vaccins seront mis au point contre l'*Helicobacter pylori*, les *Chlamydiae*, et contre certaines maladies : parasitaires (paludisme, bilharzioses, trypanomyases, leishmaniose) ; virales (CMV, RSV, EBV, *Parainfluenzae* type 1 ou 3, herpès) et contre certaines maladies diarrhéiques (choléra, E. entéro-toxinogènes, shigelloses et *Campylobacter*) et avec un peu d'espoir contre le sida.

Dans l'avenir, la mise au point d'un vaccin combiné pédiatrique multi-usage permet d'alléger le calendrier des vaccinations. De plus, l'immunogénétique nous permettra la production de plusieurs vaccins : vaccins à sous-unités, vaccins recombinants à ADN nu, codant la protéine vaccinante, vaccins synthétiques, vaccins microencapsulés à libération prolongée, vaccins actifs au niveau des muqueuses, déterminant une immunité locale sécrétoire et systémique.

1. SM : *schistosoma mansoni*

La mise au point de nouveaux adjuvants qui peuvent être utilisés dans des vaccins à usage humain, permettra de moduler la réaction immunitaire dans un sens favorable à la constitution d'une protection solide et durable.

Grâce à la technologie de recombinaison génétique, nos connaissances ont avancé en ce qui concerne les caractéristiques antigéniques des micro-organismes eux-mêmes, leur structure moléculaire et la signification

immunologique précise de leurs divers constituants, qui interviennent dans la réponse immunitaire : permettant d'entrevoir de nouvelles stratégies vaccinales.

Parmi les biotechnologies nouvelles, certaines présentent un intérêt immédiat pour l'élaboration de nouveaux vaccins ou le perfectionnement de vaccins déjà existants, moins réactogènes plus efficaces et moins coûteux.

Tableau 1-1. Classification traditionnelle des principaux vaccins.

VACCINS À VIRUS VIVANT ATTÉNUÉS
vaccin antipoliomyélitique buccal vaccin contre la rubéole vaccin contre la varicelle vaccin amaril vaccin contre la rougeole vaccin contre les oreillons
VACCINS À VIRUS INACTIVÉS
vaccin antipoliomyélitique injectable (Salk) vaccin grippal vaccin rabique vaccins contre l'hépatite B vaccin contre l'hépatite A vaccin contre les papillomavirus, protéines L1 de capsid sous forme de pseudo-particules virales.
VACCINS BACTÉRIENS
vaccins à germes microbiens complets BCG (le seul vaccin vivant atténué) vaccin antioquelucheux vaccin contre la leptospirose
ANATOXINES
vaccin diphtérique vaccin tétanique
VACCINS POLYSACCHARIDIQUES
vaccin pneumococcique 23 valents vaccin pneumococcique heptavalent conjugué vaccin méningococcique AC simple ou associé vaccin méningococcique C conjugué vaccin méningococcique ACYW135 vaccin typhoïdique VI vaccin contre l'Haemophilus influenzae b

Tableau 1-2. Chronologie de la découverte des vaccins à usage humain.

PREMIÈRES DÉCOUVERTES
1721 Introduction de la variolisation en Grande-Bretagne 1798 Publication de l'Enquête sur les causes et effets de la variole vaccine de Jenner 1881 Découverte de la transmission de la fièvre jaune par Finlay 1885 Vaccination antirabique de Pasteur et traitement en post-exposition de Joseph Meister
VACCINS MICROBIENS
1892 Vaccin cholérique de Haffkine 1896 Vaccin typhoïdique de Wright 1913 Immunisation diphtérique : toxine-anatoxine de Behring 1921 Vaccin tuberculeux de Calmette et Guérin (BCG) 1923 Anatoxine diphtérique de Ramon et Glenny 1923 Vaccin coquelucheux de Madsen 1927 Anatoxine tétanique de Ramon et Zeller 1960 Vaccin coquelucheux acellulaire

Tableau 1-2. Chronologie de la découverte des vaccins à usage humain. (suite)

VACCINS DÉCOUVERTS AVANT LA MISE AU POINT DES TECHNIQUES DE CULTURE DE TISSUS
1932 Vaccin anti-amaril de Sellard et Laigret 1937 Vaccin anti-amaril 17 D de Theil, premier vaccin préparé sur œuf embryonné [3] 1937 Premier vaccin inactivé antigrippal de Salk 1949 Vaccin antiourlien de Smorodintsev (vaccin vivant atténué)
VACCINS VIRAUX DÉCOUVERTS DEPUIS LA MISE AU POINT DES TECHNIQUES DE CULTURE DE TISSUS
1949 Culture tissulaire du virus poliomyélique (Enders, Robbins, Weller) 1954 Vaccin antipoliomyélique inactivé de Salk 1957 Vaccin oral antipoliomyélique vivant atténué de Sabin 1960 Vaccin antimorbillieux : d'abord Edmonston (Enders), puis Schwarz 1961 Vaccin contre la rubéole (Weller, Neva et Parkmann) 1966 Vaccin antiourlien (Weibel, Buynach, Hilleman puis Takahashi) 1967 Vaccin rabique cultivé sur cellules diploïdes humaines de Wiktor 1969 Vaccin antirubéoleux cultivé sur cellules diploïdes humaines (Plotkin, Farquhar, Katz, Buzer) 1973 Vaccin contre la varicelle de Takahashi 1976 Emploi pour la première fois du vaccin contre l'hépatite B (Maupas, Hilleman) 1981 Vaccin acellulaire contre la coqueluche 1985 Vaccin rabique cultivé sur cellules Vero 1986 Vaccin contre l'hépatite B préparé sur levure 1987 Vaccin contre l'hépatite B préparé sur cellules CHO 1992 Vaccin inactivé contre l'hépatite A 2005 Vaccin vivant atténué contre les rotaviruses 2006 Vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18 recombinant
VACCINS POLYSACCHARIDIQUES
1968 Vaccin contre le méningocoque C de Gotschlich 1971 Vaccin contre le méningocoque A 1980 Vaccin contre les infections invasives à pneumocoque (14 sérotypes) 1983 Vaccin contre les infections invasives à pneumocoque (23 sérotypes) 1980 Vaccin contre les infections invasives à <i>Haemophilus influenzae b</i> 1984 Vaccin typhoïde Vi 1992 Vaccin contre l'encéphalite japonaise 1999 Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué 2000 Vaccin méningococcique C conjugué, vaccin méningococcique B 2006 Vaccin développé à partir des vésicules membranaires (OMV) d'origine norvégien utilisé dans le cadre de lutte d'une épidémie de méningite B en Seine-Maritime (ce vaccin ne dispose pas d'AMM).
VACCINS EN COURS D'ÉTUDE
vaccin contre l'herpès vaccin contre l'infection cytomégaly vaccin contre les gonocoques vaccin contre le méningocoque B vaccin contre les infections à streptocoque A et B vaccins parasitaires : paludisme, toxoplasmose, bilharzioses, leishmanioses vaccin contre la maladie de Lyme (autrefois disponible aux États-Unis) vaccin contre les virus respiratoires syncytiaux vaccin contre la dengue vaccin contre l' <i>Helicobacter pylori</i> vaccin contre le sida vaccins synthétiques, idiotypiques vaccin contre l'encéphalite japonaise* vaccin contre l'encéphalite à tiques* vaccin contre les shigelloses vaccin contre le Sras
ÉRADICATION DE LA VARIOLE ET SUPPRESSION DE LA VACCINATION
1977 Dernier cas de variole enregistré dans le monde en Somalie, dans la petite ville de Merka 1979 Déclaration officielle par l'OMS de l'éradication totale de la variole dans le monde 1980 Suppression de la primo-vaccination variolique en France 1984 Suppression en France de l'obligation vaccinale (loi n° 84-404 du 30 avril 1984 [1]) 1987 Dixième anniversaire du dernier cas de variole 1996 Bicentenaire de la découverte de la vaccination par Jenner ; la <i>Task Force for Child Survival and Development</i> a déclaré 1996 « Année du Vaccin » [2] 2002 Après plus de trois ans sans cas autochtones, l'Europe en 2002, après l'Amérique en 1994 et le Pacifique occidental en 2000, a été officiellement reconnue indemne de poliomyélite L'éradication mondiale est prévue pour 2010

* Disponible dans certains pays seulement. En France, il nécessite une Autorisation temporaire d'utilisation (A.T.U.)

Bibliographie

- [1] Variole : suspension de l'obligation vaccinale. *Le Moniteur du pharmacien et du laboratoire* 1984 ; 616-40.
- [2] Fenner F, Henderson DA, Arita J, et al. Smallpox and its eradication. *Bull WHO* 1998 ; 1-60.
- [3] Finlay C. La découverte de la transmission de la fièvre jaune par Carlos Finlay. *Bull WHO* 1978 ; 6 : 819-32.
- [4] Gotschlich EC. The prevention of meningococcal meningitis by polysaccharide vaccines. *Proc Symp on Field Trial of Vaccines* 1973 ; 25-7.
- [5] Jenner E. *An inquiry into the causes and effects of the variolæ vaccinæ*. London : Sampson Low ; 1975.
- [6] Maupas P, Coursaget P, Goudeau A, Drucker J. Immunization against hepatitis B in man. *Lancet* 1976 ; 1 : 1367-70.
- [7] Pasteur L. Méthode pour prévenir la rage après morsure. *C R Acad Sci Paris* 1885 ; 101 : 765-72.
- [8] Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Busser F. Attenuation of RA 27/3 in WI-38 human diploid cells. *Am J Dis Child* 1969 ; 118 : 172-7.
- [9] Ramon G. *Quarante années de recherche et de travaux*. Toulouse : L'Imprimerie régionale ; 1957.
- [10] Sabin AB. Properties and behavior of orally attenuated poliovirus vaccine. *JAMA* 1957 ; 164 : 1216-23.
- [11] Salk JE. Vaccination against paralytic polio. Performances and prospects. *Amer J Publ Health* 1955 ; 45 : 575-96.
- [12] Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974 ; 1 : 1288-90.
- [13] Wiktor TJ, Fernandez MV, Koprowski H. Cultivation of rabies virus in human diploid cell strain WI-38. *J Immunol* 1964 ; 93 : 353-66.

Bases immunologiques de la vaccination

CHAPITRE 2

Étude immunologique	9
Synthèse des immunoglobulines chez le fœtus et le nouveau-né	11
Dynamique de la formation des anticorps.....	12
Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire	13
Contrôle génétique de la réponse immunitaire	16
Mode d'action des vaccins	16
Vaccination, immunoglobulines et syndrome de carence immunitaire	17
Peut-on vacciner un enfant atteint de déficit immunitaire ?	17

ÉTUDE IMMUNOLOGIQUE

Les vaccinations ont bénéficié, ces dernières années, des progrès récents fondamentaux de l'immunologie. Les mécanismes de l'immunité acquise après vaccination sont analogues à ceux que l'organisme utilise contre les affections virales ou microbiennes.

L'introduction d'un antigène dans l'organisme déclenche une réponse immunitaire non spécifique ou innée (immédiate), et une réponse immunitaire spécifique ou adaptative (retardée de trois à cinq jours), qui peut être humorale, cellulaire ou les deux à la fois. La réponse spécifique suppose une reconnaissance par le système immunitaire, de la substance antigénique et la sélection d'un certain nombre de cellules immunologiquement compétentes, aptes à organiser cette réponse.

Schématiquement, les types de cellules intervenant dans la réponse immunologique peuvent être classés en deux catégories principales : les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques et les macrophages) et les lymphocytes (B et T).

Cellules présentatrices d'antigène

Alors que le lymphocyte B reconnaît l'antigène sous forme native, ce dernier doit être apprêté pour être reconnu par le lymphocyte T. Cet apprêtement a lieu dans les cellules présentatrices d'antigène.

Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules d'origine hématopoïétique qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle des réponses immunitaires. Leur fonction principale consiste à présenter l'antigène aux lymphocytes T, ce qui leur vaut le nom de « cellules présentatrices d'antigène professionnelles ». On distingue les cellules dendritiques immatures et les cellules dendritiques matures.

Cellules dendritiques immatures

Elles agissent comme de véritables sentinelles dans les tissus périphériques. Elles sont spécialisées dans la capture de l'antigène et sa dégradation en peptides antigéniques. Ceux-ci sont ensuite chargés sur les molécules

du complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe I (peptides endogènes ou exogènes à développement intracellulaire) ou de classe II (peptides exogènes ou endogènes provenant de protéines membranaires ou sécrétées). Ces cellules dendritiques immatures n'ont cependant pas la capacité de stimuler les cellules T de façon efficace.

Cellules dendritiques matures

Elles stimulent les lymphocytes T naïfs qui circulent au niveau des zones T des organes lymphoïdes, et initient la réponse immunitaire spécifique en leur présentant le complexe CMH-peptide.

Ces cellules jouent également un rôle dans la réponse innée. Par exemple, elles sont capables d'activer les cellules « natural killeuse » (NK) en produisant de IL-12.

Macrophages

Les macrophages issus de la lignée monocyttaire jouent une fonction importante dans le déclenchement ainsi que dans l'expression des réponses immunitaires innées et spécifiques.

Ils interviennent pratiquement à tous les niveaux de la réponse immunologique :

- leur rôle est majeur dans la dégradation de l'antigène en peptides et sa présentation aux lymphocytes T ;
- ils participent à la réponse immunitaire grâce à la synthèse de nombreux produits de sécrétion qui sont des médiateurs biologiquement actifs sur les lymphocytes T :
 - ils produisent en particulier certaines cytokines nécessaires à l'initiation de la réponse immune comme l'interleukine 1 (IL-1) qui active les cellules T, tandis que d'autres cytokines modulent la polarisation de la réponse immunitaire, par exemple l'IL-10, l'IL-12 ou le TGF- β ,
 - ils interviennent également comme modérateurs de la coopération entre les lymphocytes T et B,
 - à l'inverse, les macrophages reçoivent des informations des lymphocytes T toujours par l'intermédiaire des cytokines qui confèrent aux macrophages une activité cytolytique ou suppressive ;
- enfin, les macrophages peuvent être cytotoxiques, capables de tuer spontanément certaines cellules cancéreuses.

Lymphocytes

Les lymphocytes représentent le composant spécifique cellulaire du système immunitaire. Cette spécificité leur est conférée par l'existence de récepteurs spécifiques de l'antigène sur leur surface membranaire.

On en distingue deux catégories principales : les lymphocytes issus de cellules souches originaires de la moelle osseuse mais dont la maturation dépend du thymus (lymphocytes T) et les lymphocytes qui se différencient en dehors du thymus, dans la moelle osseuse chez l'homme (lymphocytes B). En fonction de leur durée de vie, deux sous-types de lymphocytes peuvent être individualisés : ceux ayant une courte durée de vie, en moyenne quatre à cinq jours, et ceux à durée de vie longue, dits « lymphocytes mémoires » qui jouent un rôle important dans les réponses anamnestiques, lors des rappels.

Lymphocytes T

Elles sont classiquement responsables de l'immunité à médiation cellulaire, qui est à l'origine des processus d'hypersensibilité retardée et de cytotoxicité. Ils jouent également un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires, en coopération étroite avec les autres acteurs cellulaires principalement les lymphocytes B et interviennent de façon capitale au cours des réponses humores. Les lymphocytes T possèdent sur leur surface membranaire un certain nombre de marqueurs, dont le récepteur T à l'antigène (ou TCR), leur permet d'agir par contacts cellulaires directs et par la sécrétion de cytokines.

Lors d'un contact avec l'antigène, il se produit une activation des lymphocytes T (via le TCR qui reconnaît le complexe CMH-peptide antigénique), et grâce à l'action de l'IL-2, elles subissent une transformation blastique et se divisent pour donner naissance à des cellules filles, responsables des réactions immunologiques dites cellulaires.

Au sein des lymphocytes T matures, on peut distinguer deux sous-populations essentielles, par l'expression de deux récepteurs exclusifs : CD4 ou CD8.

Schématiquement, les cellules CD4⁺ dites « auxiliaires » ont une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires, par leur capacité à produire de grandes quantités de diverses cytokines. En fonction du profil de cytokines produit, on les subdivise en cellules TH1 (*T Helper* de type 1, impliquées dans

l'immunité cellulaire) ou TH2 (*T Helper* de type 2 impliqués dans les réactions humérales) au stade ultime de leur différenciation.

Les cellules $CD8^+$ produisent également des cytokines, mais en quantité moindre. Elles sont composées en grande majorité par les lymphocytes T effecteurs ou cytotoxiques. En fonction du profil de cytokine produit, on les distingue de la même façon que les lymphocytes $CD4^+$ en cellules TC1 et TC2.

Lymphocytes B

Elles sont spécialisées dans la production d'anticorps spécifiques et assurent l'immunité humorale qui est à la base des réactions d'hypersensibilité immédiate (anaphylaxie, atopie), de phagocytose et cytolysse de certains micro-organismes en présence de complément, enfin du phénomène d'Arthus. Leur récepteur de reconnaissance pour l'antigène est constitué par une immunoglobuline complète exprimée à la membrane lymphocytaire (BCR).

Au contact de l'antigène, les cellules B quiescentes se différencient en plasmocytes qui sont hautement spécialisés dans la synthèse et l'excrétion des immunoglobulines ou anticorps.

Les lymphocytes sécrètent et libèrent, selon les cas et en fonction de l'environnement cytokinique les différents types d'immunoglobuline : IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Les IgD et IgE ont une concentration plasmatique très faible à l'état normal.

La dualité du système lymphoïde et des réponses immunitaires n'exclut pas des interrelations étroites entre les deux systèmes : c'est la coopération cellulaire T-B, au niveau des zones T-dépendantes des organes lymphoïdes secondaires.

Une fois activés par l'antigène les lymphocytes T auxiliaires spécifiques vont être attirés par les lymphocytes B qui présentent aussi l'antigène spécifique. Leur interaction déclenche la production de diverses cytokines et l'expression de récepteurs de membranes spécialisés (par exemple, le ligand de CD40) à la surface de la cellule T auxiliaire. C'est l'activation des lymphocytes B, résultant de l'action conjointe des cytokines et des signaux transduits par les récepteurs membranaires spécialisés, qui aboutit à leur prolifération et leur différenciation en cellules productrices d'anticorps (effet *Helper*).

Chez l'homme, l'importance du rôle fonctionnel de la voie CD40-CD40 ligand dans la coopération T-B est

bien montrée par le déficit immunitaire en CD40 ligand qui entraîne le syndrome d'hyper-IgM avec chez ces patients, une fréquence accrue d'infections. Les taux élevés d'IgM sont vraisemblablement produits en réponse aux nombreuses infections. L'absence des autres isotypes d'immunoglobuline s'explique par un défaut du phénomène de commutation isotypique (ou *switch*), qui ne peut avoir lieu sans cette voie d'activation.

Un rôle central est donné aux cellules T dans les phénomènes de régulation qui peuvent agir de façon positive en aidant les cellules B ou d'autres cellules T à se différencier en cellules effectrices (effet *Helper* ou auxiliaire) comme nous venons de le voir ou, de façon négative, en inhibant cette différenciation. Cette fonction inhibitrice est le fait des cellules T régulatrices (ou suppressives) dont les mécanismes d'action font l'objet de nombreuses études actuellement.

SYNTHÈSE DES IMMUNOGLOBULINES CHEZ LE FŒTUS ET LE NOUVEAU-NÉ

Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, le fœtus est capable de synthétiser assez tôt certaines classes d'anticorps. On a pu déceler des traces d'IgM dès la 10^e semaine de la vie fœtale et de très faibles quantités d'IgG à partir de la 12^e semaine. Par contre, le fœtus est incapable de synthétiser lui-même l'IgA, l'IgD, l'IgE.

La phagocytose et l'immunité non spécifique des macrophages (cellules granulocytaires) sont décelées chez le fœtus dès les deux premiers mois de la grossesse, mais la capacité de phagocytose et de destruction des micro-organismes n'est pas connue.

La synthèse du complément commence tôt, dès la 8^e semaine, et précède la synthèse des immunoglobulines. Mais une quantité importante n'apparaît que vers la 12^e voire 14^e semaine de la vie fœtale [13, 25, 26].

Seules les IgG maternelles, grâce aux propriétés de leur fragment FC, sont capables de traverser de façon active le placenta. Cependant, ce passage reste modeste pendant le premier semestre de la vie fœtale et ne devient important qu'à partir du 6^e mois de la grossesse, attribué à une brusque augmentation de la perméabilité placentaire pour l'immunoglobuline. L'immunité humorale du nouveau-né est donc essentiellement une immunité passive qui fait appel à la transmission

d'anticorps de la mère à l'enfant, grâce à un transfert actif transmembranaire au niveau du placenta.

Ainsi, les immunoglobulines présentes dans la circulation à la naissance sont essentiellement des IgG d'origine maternelle. Leur taux, chez le nouveau-né à terme, est généralement égal ou légèrement supérieur au taux circulant maternel, constitué surtout par des anticorps antibactériens et antiviraux qui ont un rôle protecteur majeur dans les deux premiers trimestres de la vie ; mais, à l'inverse, ces immunoglobulines peuvent parfois inhiber les processus immunitaires dus à la vaccination. Ainsi, la vaccination contre la rougeole avant le 12^e mois n'est que partiellement efficace [1] et dans certains cas, pour vaincre l'influence des anticorps maternels, il faut utiliser un vaccin fortement antigénique, comme cela a été démontré pour la vaccination anti-poliomyélitique injectable.

On sait, par ailleurs, que l'immunité cellulaire est parfaitement apte à se développer chez le nouveau-né et qu'en particulier la vaccination BCG peut être pratiquée dès la naissance avec un maximum de chance de succès.

Ainsi l'immunité d'un nouveau-né normal est complète, du point de vue qualitatif ; il lui manque seulement l'expérience antigénique.

Les éléments de la réponse du système immunitaire à la vaccination, par un vaccin inactivé ou vivant, sont également bien connus. Lors d'une primo-vaccination, les IgM apparaissent en premier ; elles sont détectées dès le 3^e jour, avec un taux maximum vers la 2^e ou 3^e semaine, puis décroissent très vite pour disparaître en un ou deux mois.

Les IgG apparaissent avec quelques jours de retard. Leur augmentation apparente vers le 5^e ou 6^e jour est liée en partie à l'arrêt de la production des IgM qui démasque celle des IgG. Elles atteignent un taux maximum vers la 5^e semaine, alors que les IgM ont pratiquement disparu, persistant à un taux constant pendant plusieurs semaines, puis baissent très lentement au cours des années ; d'où l'intérêt capital des injections de rappel.

Les IgA sériques, dont le rôle est très mal précisé, n'atteignent jamais un taux très élevé. A l'inverse, les IgA locales, sécrétées au niveau des différentes muqueuses, jouent un rôle essentiel dans la protection virale, comme après la vaccination antipoliomyélitique buccale type Sabin ou par administration de vaccins par voie nasale.

DYNAMIQUE DE LA FORMATION DES ANTICORPS

L'injection d'un vaccin pour la première fois entraîne, après une période de latence plus ou moins longue, la production d'anticorps à un taux faible. Lors d'un contact ultérieur avec le même antigène, la réponse est particulièrement rapide et intense ; il s'agit alors d'une réaction anamnétique due à la présence de cellules sensibilisées ayant gardé la mémoire antigénique.

Réponse primaire

Les réactions primaires, sont celles observées après la première injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires, qui sont observées lors de la répétition des injections.

Schématiquement, après une première injection vaccinale, on peut distinguer trois périodes :

La période de latence

Elle se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie entre vingt-quatre heures et deux semaines, en fonction du développement du système immunitaire du sujet, ainsi que de la nature, de la forme et de la dose de l'antigène utilisé.

La période de croissance

Dès la fin de la période de latence, le taux des anticorps croît de façon exponentielle ; il atteint son maximum en un temps variable allant de quatre jours à quatre semaines. Cette période est approximativement de trois semaines pour l'anatoxine tétanique ou diphtérique et de deux semaines pour les vaccins microbiens. En général la production d'anticorps IgM précède celle des IgG. Le taux d'anticorps peut rester élevé en plateau pendant quelques jours puis décroît rapidement.

La période de décroissance

Après avoir atteint la concentration maximale, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. La période de décroissance est plus ou moins longue ; elle dépend à la fois du taux de synthèse des anticorps et de leur dégradation ainsi que de leur qualité et de leur quantité. Les IgA et les IgM décroissent plus rapidement que les IgG.

Réponse secondaire

La réintroduction de l'antigène après un délai convenable déclenche pour les antigènes protéiques, une réponse de type secondaire caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques *et la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée de type IgG.*

Le taux maximum d'anticorps est atteint en quelques jours. La phase d'augmentation reste exponentielle mais sa croissance est plus rapide, alors que la phase de décroissance est plus prolongée. On note, par ailleurs, une baisse momentanée du taux des anticorps, suivie d'une réascension si la deuxième injection intervient avant la disparition des anticorps induits par la première injection. Les anticorps présents dans le sérum à un taux encore élevé masquent les antigènes administrés ; ainsi une deuxième stimulation antigénique très rapprochée de la première, peut être inefficace du fait de l'élimination de l'antigène par les anticorps sériques, encore présents à une concentration importante. Les anticorps vont persister beaucoup plus longtemps, parfois indéfiniment.

Le fait important de la réponse secondaire est dû à la présence d'une population de lymphocytes à mémoire, qui sont stimulés par la molécule immunogène et se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps. Les phénomènes de mémoire immunologique existent pour les deux types de lymphocytes T et B. La réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité, lors de stimulations ultérieures, si l'on augmente les doses d'antigènes. La mémoire immunologique persiste très longtemps chez l'homme même quand la concentration sérique est descendue en dessous du seuil de détection. Elle dépend de la qualité et de la quantité de l'antigène inoculé ainsi que, comme nous l'avons vu, du rythme des stimulations.

FACTEURS INTERVENANT DANS LA RÉPONSE VACCINALE IMMUNITAIRE

L'efficacité d'un vaccin dépend de plusieurs facteurs :

- la présence ou l'absence d'anticorps maternels ;
- la nature et la dose d'antigène administré ;
- le mode d'administration du vaccin ;
- l'utilisation ou non d'un adjuvant.

D'autres facteurs liés à l'hôte interviennent tels que l'âge, la constitution génétique, l'état nutritionnel et toute immunocompétence du sujet ainsi que la présence d'une pathologie concomitante.

Anticorps maternels

Les immunoglobulines présentes dans la circulation à la naissance sont essentiellement des IgG, d'origine maternelle, constituées surtout par des anticorps antiviraux et antibactériens, qui ont un rôle protecteur majeur dans les premiers mois de la vie.

Ces anticorps disparaissent chez certains enfants dès l'âge de 5 mois tandis que chez d'autres, un taux faible peut persister jusqu'à l'âge de 9 mois, parfois au delà. Il existe une corrélation entre le titre d'anticorps transmis et sa persistance au cours des premiers mois de la vie.

L'âge de la vaccination doit tenir compte de la disparition des anticorps passifs d'origine maternelle, surtout en ce qui concerne les vaccins vivants atténués : rougeoleux, rubéoleux, ourlien ou contre la varicelle. À rapprocher des anticorps maternels, les anticorps transmis par le lait maternel, qui ont été rendus responsables de certains échecs de la vaccination polio-myélitique par voie buccale, en fait, seul le colostrum contient une quantité importante d'anticorps.

Les données immunologiques récentes montrent cependant que l'enfant est apte à s'immuniser très tôt ; il n'y a donc aucune raison de repousser les vaccinations au-delà de la première année, comme c'était l'usage au début de la vaccination diphtérique, ni même au cours du second semestre, sauf pour les vaccins vivants atténués.

Il est cependant important de déterminer l'âge le plus favorable pour chaque vaccination en tenant compte d'une part de l'épidémiologie des maladies, de la période de la vie où l'enfant y est le plus exposé et, d'autre part, de la plus ou moins grande aptitude de l'enfant à réagir à la stimulation vaccinale [24].

Nature et dose de l'antigène.

La première qualité d'un vaccin est d'être fortement antigénique, c'est-à-dire capable d'exercer une bonne stimulation, d'où la nécessité pour les laboratoires de production, de procéder à une sélection des souches les plus antigéniques. Par ailleurs, la qualité antigénique des vaccins varie dans une très large mesure selon qu'ils

sont constitués de germes ou de virus vivants atténués ou inactivés tués.

La structure de l'antigène, notamment sa taille, sa constitution chimique, sa configuration ainsi que son état physique interviennent dans la réponse immune. L'antigène est d'autant plus immunogène que la molécule qui le porte est soit agrégée, soit particulaire (vaccins splités).

La dose de l'antigène administrée peut influencer la réponse en anticorps, provoquant un état de tolérance spécifique vis-à-vis de ce même antigène lors d'une injection ultérieure.

Le mode de préparation du vaccin est également à prendre en considération. Il y a en effet deux types de vaccins : ceux où l'antigène vaccinal est à l'état brut et d'autres, comme nous le verrons, où l'antigène vaccinal a été modifié par adsorption sur un adjuvant.

Mode d'administration du vaccin

En France, les injections vaccinales sont faites par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne, ou dans la cuisse (pour le nourrisson). Ces deux voies constituent le mode habituel d'introduction de nombreux vaccins : coqueluche, diphtérie, poliomyélite, grippe, rougeole, rubéole, typhoïde Vi, hépatite B, pneumocoque, méningocoque, papillomavirus etc.

La voie intradermique est surtout réservée au BCG. On peut aussi utiliser la voie intradermique pour la vaccination antirabique et la vaccination contre l'hépatite B. Mais cette voie n'est recommandée ni en France ni par l'ACIP [3].

Des résultats contradictoires ont été rapportés après vaccination contre l'hépatite B par voie intradermique en comparaison avec la voie intramusculaire ; certains auteurs trouvent un taux d'anticorps nettement inférieur après vaccination intradermique par rapport à la voie intramusculaire malgré une séroconversion comparable [9, 30], tandis que d'autres ne trouvent aucune différence [9, 18, 21]. Zukermann [31] reproche à la voie intradermique la courte durée de persistance des anticorps post-vaccinaux. Une persistance des anticorps à un taux protecteur est observée deux ans après vaccination par King et coll. [21], trois ans après par Jaiswal et coll. [19] et cinq ans après par Kurugöl et coll. [22].

Depuis 1960, différentes études ont fait l'objet d'essais cliniques de la vaccination contre la rougeole et la

grippe par application locale intranasale ou par aérosol avec des vaccins vivants atténués en formulation liquide. Pour atténuer les vaccins vivants, les méthodes utilisées sont la création par mutagenèse suivie de sélection de mutants thermosensibles, de différentes souches, ainsi que les passages répétés sur fibroblastes d'embryon de poulet ou en culture cellulaire à basse température dites « *cold adapted* », ou CA [23].

Plusieurs études ont montré que l'administration du vaccin rougeole par aérosol est plus immunogène que la vaccination par voie sous-cutanée chez les enfants âgés de 4 à 6 mois ou plus de 9 mois [10, 11, 12, 14, 28, 29].

Une étude contrôlée de vaccination contre la rougeole par aérosol a été menée en Afrique du sud par Dilraj et coll. [11], chez 4 327 enfants âgés de 5 à 14 ans répartis en quatre groupes : deux souches ont été utilisées, Edmonston-Zagreb (EZ) et Schwarz (SW) et deux modes d'administration, en injection par voie sous-cutanée et par aérosol. Un mois après vaccination 84,7 % des enfants vaccinés par aérosol avec EZ ont présenté une séroconversion, contre 78,8 % avec la même souche administrée par voie sous-cutanée et 62,2 % avec la souche Schwarz en sous cutanée. Seulement 22,7 % des enfants vaccinés par aérosol avec la souche Schwarz par voie sous-cutanée ont présenté une séroconversion à un mois. Ces mêmes auteurs [12] ont contrôlé 851 enfants au bout de deux ans ; l'analyse des résultats montre une meilleure persistance des anticorps après vaccination avec la souche EZ en aérosol par rapport à la vaccination avec la souche EZ ou SW administré par voie sous-cutanée. Les échecs observés après vaccination avec la souche SW sont attribués par ces auteurs à l'inactivation du vaccin durant la procédure de nébulisation.

Récemment Belshe et coll. [4] ont étudié l'efficacité d'un vaccin trivalent grippal vivant administré par voie intranasale chez des enfants âgés entre 15 et 71 mois, 288 d'entre eux ont eu soit une dose de vaccin soit un placebo, tandis que 1 314 ont bénéficié de deux doses à deux mois d'intervalle. Parmi les enfants séronégatifs, une augmentation de 4 fois du taux des anticorps a été observée après vaccination chez 61 à 96 % des enfants en fonction de la souche administrée. Le virus grippal a été isolé chez 14 parmi les 1 070 sujets vaccinés contre 95 sur les 532 ayant reçu un placebo. L'efficacité en fonction de la culture du virus est estimée à 89 % après une dose et 94 % après deux doses. L'étude des anticorps deux ans après vaccination [5], a montré en fonction de la souche grippale contenue dans le vaccin,

82 à 100 % de séropositifs chez les vaccinés contre 26 à 65 % dans le groupe placebo.

Actuellement aucun type de vaccin à usage intranasal par aérosol n'est disponible en France et n'a reçu aucune autorisation de mise sur le marché.

La voie buccale est réservée actuellement à la vaccination antipoliomyélitique. Des résultats intéressants ont été rapportés avec les nouveaux vaccins typhoïdiques (Typhim Vi®) et cholérique (Dukoral®).

Adjuvants de l'immunité

L'immunisation active prophylactique doit avoir des effets de longue durée. Pour des raisons pratiques et économiques, elle doit être obtenue avec un nombre minimal d'injections et, dans certains cas, pour renforcer l'effet immunogène, il faut avoir recours à des moyens particuliers tels les adjuvants que l'on injecte avec l'antigène. Ceux-ci potentialisent de façon non spécifique les réponses immunitaires, permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigène et un plus petit nombre de doses. Ils influencent aussi la qualité de la réponse immune [15, 27].

Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogène. Les seuls utilisés chez l'homme sont les composés d'alumine (l'hydroxyde et le phosphate d'alumine).

Ces composés ne représentent aucun danger pour l'homme, sont parfois suivis de nodules persistants et, dans des cas exceptionnels, d'abcès locaux stériles [6, 8].

La formation d'un petit granulome est inévitable avec les vaccins adjuvés et doit être considérée comme une condition nécessaire à l'efficacité de la vaccination.

Leurs mécanismes d'actions sont multiples : il est actuellement admis que les solutions d'antigènes précipitées par l'adjuvant provoquent le développement d'un granulome local au site d'injection, comportant essentiellement des macrophages. L'antigène, lentement libéré de ce dépôt, donne lieu à une réaction inflammatoire locale secondaire au point d'injection. L'adjuvant peut, par ailleurs, modifier l'immunogénicité de l'antigène en se fixant passivement sur lui et

exercer une activité stimulante sur la prolifération des lymphocytes et sur les macrophages avec augmentation du pouvoir de phagocytose.

Jordan et coll. [20] ont montré que l'injection chez la souris du seul hydroxyde d'aluminium peut induire la sensibilisation des cellules B et déclenche dans la rate une accumulation de cellules exprimant le marqueur granulocytaire Gr1⁺ et des marqueurs de la lignée monocyte/macrophage. Ces auteurs ont montré que ces cellules Gr1⁺ produisent l'interleukine 4, et sont indispensables *in vivo* pour la sensibilisation et l'expansion des cellules B spécifiques de l'antigène, ainsi que pour la production optimale des anticorps, jouant ainsi un rôle important dans les réponses immunes humores et l'efficacité des vaccins.

État nutritionnel

La malnutrition protéino-calorique détermine chez l'enfant, des changements morphologiques au niveau du système immunitaire, caractérisés par une involution thymique et une diminution du nombre des lymphocytes des organes lymphoïdes. Ceci provoque une diminution de l'immunité à médiation cellulaire objectivée, *in vivo* par les tests cutanés d'hypersensibilité retardée à différents antigènes et *in vitro* par les tests de transformations lymphoblastiques. On note aussi une réduction du taux du complément, sauf pour la fraction C4.

En revanche, la majorité des études effectuées n'a pas révélé de modification apparente de l'immunité humorale. Le taux sérique des IgG et des IgM est normal mais les IgA sécrétoires sont diminuées.

En raison de ces anomalies, les enfants atteints de malnutrition peuvent avoir une réponse immunitaire quelque peu diminuée vis-à-vis de vaccins faisant appel à l'immunité cellulaire tel le BCG [4, 2].

Les études effectuées après vaccinations n'ont pas révélé de diminution apparente de la synthèse des anticorps vis-à-vis des vaccins viraux ou bactériens en dehors de la vaccination anti-marijuana.

Il est à signaler par ailleurs, qu'en raison du déficit de l'immunité à médiation cellulaire chez les enfants atteints de malnutrition extrême, certains vaccins viraux vivants ainsi que le BCG peuvent être moins bien tolérés.

CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

La reconnaissance de l'antigène, le taux de synthèse des anticorps et le type de la réponse immune sont sous contrôle génétique ; celui-ci s'exerce schématiquement à deux différents niveaux ; des gènes interviennent dans la reconnaissance de l'antigène, tandis que d'autres contrôlent le niveau de la réponse immunitaire, indépendamment de l'antigène contre lequel ils sont dirigés.

La théorie de la reconnaissance antigénique est sélective. Chez tout individu, un lymphocyte est capable de reconnaître un antigène particulier et seulement celui-ci.

Les réponses immunitaires, aussi bien humores que cellulaires, sont soumises, comme nous l'avons vu, au double contrôle des cellules T *Helper* et des cellules suppressives qui interviennent de façon spécifique de l'antigène qu'elles reconnaissent grâce à des récepteurs de membranes.

Les mécanismes de cette reconnaissance et l'organisation des gènes dont dépend la diversité des anticorps sont bien connus à présent.

La réponse spécifique de chaque antigène est sous la dépendance des gènes Ir (*immune response*) ou Is (*immune suppressor*) situés au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité. Les gènes déterminent la capacité d'un individu à répondre à un déterminant antigénique et sont hérités suivant les lois autosomiques dominantes de Mendel.

Ainsi, selon son patrimoine Ir, un individu pourra répondre à un antigène mais pas à un autre. Tous les individus de même souche seront bon ou mauvais répondeurs à l'ensemble des antigènes : le contrôle génétique du caractère bon ou mauvais répondeur est multigénique dont un seul serait lié au complexe majeur d'histocompatibilité correspondant au complexe H2 de la souris.

La notion de gène Ir ne s'applique qu'aux réponses vis-à-vis d'antigènes simples. Dans le cas d'antigènes forts et multivalents, seule l'administration de faibles doses permet de distinguer les bonnes et les mauvaises réponses commandées par les gènes Ir.

Parmi les autres systèmes génétiques contrôlant la réponse immunitaire, il est un système polygénique non lié au système majeur d'histocompatibilité qui contrôle la quantité d'immunoglobulines pouvant être produite après stimulation par des antigènes variés. Les

sujets sont considérés bons ou mauvais répondeurs sur la base de la quantité d'immunoglobulines produite et non sur la base de la spécificité antigénique de la réponse immunitaire.

MODE D'ACTION DES VACCINS

La vaccination a comme supériorité sur la sérothérapie la durée de la protection. Elle met en jeu un processus actif comprenant, d'une part la présence d'anticorps circulants et des lymphocytes effecteurs, immédiatement disponibles lors d'un contagion ultérieure et, d'autre part, la mise en place d'un système immunitaire sensibilisé, capable de répondre immédiatement lors d'une agression par un germe sauvage ; c'est la réponse anamnétique.

Schématiquement, on distingue deux types de vaccins : les vaccins bactériens et les vaccins viraux.

Vaccins bactériens

Ils sont composés des vaccins :

- vivants atténués : BCG ;
- tués : coqueluche, choléra (Dukoral®) ;
- anatoxiques : diphtérie, tétanos ;
- polysaccharidiques : méningocoques A + C, méningocoque C conjugué, pneumocoque 23 et heptavalent conjugué, *Haemophilus influenzae* de type b conjugué, typhoïde Vi.

Les anatoxines ne vaccinent que contre l'exotoxine ; elles sont d'excellente qualité grâce à leur pureté antigénique et à leur caractère soluble. Elles provoquent une réponse humorale facile à apprécier. Les vaccins bactériens à germes entiers tués provoquent l'apparition de multiples anticorps. Ces vaccins ont une action adjuvante et augmentent la réponse immunitaire obtenue lors des associations vaccinales. Le cas du BCG est particulier, il provoque essentiellement une immunité de type cellulaire sans anticorps circulants titrables. Cet état d'immunité cellulaire s'associe à une hypersensibilité retardée appréciée par l'allergie à la tuberculine.

Vaccins viraux

On peut en relever trois catégories :

- vivants atténués : poliomyélite (buccal), rubéole, rougeole, oreillons, fièvre jaune, varicelle ;

- inactivés complets : grippe, poliomyélite (injectable), rage, hépatite A, papillomavirus ;
- inactivés à fraction antigénique : hépatite B.

Les vaccins viraux, inactivés ou vivants atténués, déterminent une immunité humorale avec production d'anticorps circulants facilement titrables par différents tests sérologiques appropriés : séro-neutralisation, réaction d'inhibition de l'héماغlutination (IHA), radio-immunologie (RIA, Elisa), etc.. Une immunité cellulaire peut être mise en évidence par les tests d'hypersensibilité retardée.

La vaccination par un vaccin vivant atténué est contre-indiquée chez les sujets atteints de déficit de l'immunité cellulaire.

Certains vaccins vivants comme le vaccin antipoliomyélique buccal ou des vaccins administrés par voie nasale, déterminent, en plus de l'immunité humorale, une immunité tissulaire locale. Cette immunité se traduit par une production d'immunoglobulines de type A (IgA), assurant une immunité de grande importance qui empêche ainsi l'implantation du virus au niveau de la porte d'entrée.

Enfin, les vaccins polysidiques méningococciques A + C pneumococciques polyvalents, typhoïdique Vi et contre l'*Haemophilus influenzae b*, suscitent chez l'homme la formation d'anticorps homologues des types capsulaires contenus dans le vaccin. Ces vaccins, sauf le méningocoque A, ne sont efficaces qu'à partir de l'âge de 18 mois du fait de leur thymo-indépendance. Une nouvelle génération de vaccins polysaccharidiques conjugués commercialisés ces dernières années, s'est révélée efficace dès l'âge de deux mois : il s'agit du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae b*, le vaccin méningococcique C et le vaccin pneumococcique heptavalent.

VACCINATION, IMMUNOGLOBULINES ET SYNDROME DE CARENCE IMMUNITAIRE

Les gammaglobulines sont quelquefois utilisées en thérapeutique préventive ou curative. Elles pourraient, dans certains cas, inhiber l'installation d'une immunité active si l'on injectait un vaccin dans les jours qui suivent leur administration.

L'apparition de l'immunité après vaccination par vaccins à virus vivants atténués rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, est surtout conditionnée par une répllication considérable des virus vaccinaux dans l'organisme. Ainsi la multiplication virale serait arrêtée par l'administration de gammaglobulines.

Pour vacciner correctement il convient d'attendre au moins six semaines, de préférence trois mois, après gamma-prophylaxie [3]. Des études préliminaires ont montré l'absence d'interférence entre l'administration d'immunoglobulines et les vaccins poliomyélitiques (oral et amaril).

Les immunoglobulines polyvalentes ou spécifiques n'interfèrent pas avec les vaccins tués ou inactivés.

Si l'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant et l'injection d'immunoglobulines est inférieur à 14 jours, il faut revacciner au bout de trois mois ; si l'intervalle est supérieur à 14 jours, il n'est pas nécessaire de revacciner.

En cas de contact avec un malade, le vaccin vivant peut être injecté en même temps que les immunoglobulines. Il faut savoir que l'immunité vaccinale peut être compromise. Une revaccination doit être faite trois mois plus tard, sauf si un contrôle sérologique post-vaccinal révèle une séroconversion.

À l'inverse, les immunoglobulines ne semblent pas freiner la réponse vaccinale après immunisation par vaccins préparés à partir de micro-organismes tués (DTC, DTCP, coqueluche acellulaire, tétanos, rage, typhoïde Vi, hépatite A et B, etc.). Toutefois certains auteurs pensent que l'immunisation est de moins bonne qualité.

Il est à noter que l'administration d'immunoglobulines n'entraîne pas de modifications du taux des anticorps décelables dans le sérum et n'influence pas les tests sérologiques qui restent valables pour faire la preuve d'une infection intercurrente.

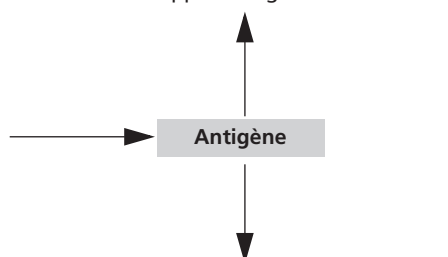
PEUT-ON VACCINER UN ENFANT ATTEINT DE DÉFICIT IMMUNITAIRE ?

L'opinion la plus couramment répandue est que l'enfant ne pourra pas répondre à la vaccination et ris-

Organisation du système immunitaire

Le système immunitaire comporte trois niveaux fonctionnels :

- 1 – le compartiment des cellules souches**
 - moelle osseuse
- 2 – les organes lymphoïdes primaires ou centraux**
 - thymus
 - bourse de Fabricius
- 3 – le tissu lymphoïde secondaire ou périphérique**
 - lymphocytes circulants
 - organes lymphoïdes périphériques
 - rate
 - ganglions
 - bronches
 - appareil digestif



Introduction de l'antigène dans l'organisme

- a) Maturation des lymphocytes B → plasmocytes → Anticorps
- b) Maturation des lymphocytes T
 - activité cytotoxique
 - lymphokines
 - effet helper
 - effet suppresseur
- c) Maturation des cellules mémoires B et T

que de développer des réactions vaccinales importantes ou anormales, entraînant souvent une attitude d'abstention qui n'est pas toujours justifiée.

Jusqu'à une date récente, les déficits immunitaires étaient définis en fonction de leurs caractères cliniques. La meilleure connaissance, ces dernières années, des processus immunitaires, a permis de classer les déficits immunitaires, à la fois sur le niveau de l'anomalie immunitaire, sur le mode de transmission génétique et sur les associations symptomatiques [7, 16, 17, 18].

Déficits congénitaux

La maladie de Bruton, liée au chromosome X, est due à des mutations dans le gène d'une thyrosine kinase spéci-

Les déficits prédominants de la production d'anticorps ou agammaglobulinémie de Bruton.

fique des cellules B. La maladie se caractérise par une agammaglobulinémie et une absence des lymphocytes B dans le sang et les organes lymphoïdes, dues à un blocage précoce de la maturation des lymphocytes B, tandis que les lymphocytes T sont normaux. Le défaut d'IgG détermine des infections à répétition essentiellement à bactéries pyogènes broncho-pulmonaires et digestives, qui surviennent après l'âge de 6 mois, période à partir de laquelle l'enfant n'est plus protégé par les anticorps maternels.

Des formes atténuées où il existe des lymphocytes B matures et/ou une hypogamma-globulinémie, sont parfois observées au sein d'une famille avec agammaglobulinémie complète.

Les déficits dissociés de l'immunité humorale ou dysgammaglobulinémies :

Ils peuvent être de trois sortes :

- déficit sélectif en IgA fréquemment associé à une atopie avec élévation des taux des IgE et aux allèles HLA-B8 et DR3 ;
- déficit sélectif de sous-classe d'IgG responsable de troubles de la défense de l'immunité humorale. Le déficit en IgG2 est le plus fréquent, il est responsable d'infections muqueuses sévères à méningocoque, pneumocoque, *Haemophilus influenzae b*, et pyocyanique ;
- déficit sélectif d'anticorps avec taux sérique d'Ig normal responsable chez certaines personnes d'infections à répétition. Leur système immunitaire ne reconnaît pas certains antigènes et est donc sans défense vis-à-vis d'eux.

Syndrome hyper-IgM (défaut du ligand du CD40)

Ce syndrome lié au chromosome X est dû à des mutations dans le gène CD40 ligand membranaire présent à la surface des lymphocytes T activés. On retrouve dans le sang de ces personnes, un grand nombre de cellules B IgM⁺/IgD⁺, mais un faible nombre de cellules IgG⁺ ou IgA⁺. Dans sa forme classique, on note un déficit profond en IgG, IgA, IgE et une hyperproduction d'IgM, responsable d'infections à germes opportunistes.

Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)

Les DICS se définissent par une absence congénitale de la différenciation des lymphocytes T. L'absence totale de lymphocytes T fonctionnels entraînent une agammaglobulinémie et un défaut de la sécrétion de lymphokines occasionnant dès les premières semaines de vie des infections à répétition par toutes les formes de micro-organismes, quand la protection par les anticorps maternels diminue. La maladie est traitée par une greffe de moelle osseuse allogénique. En cas de suspicion de DICS, la vaccination par vaccin vivant atténué est proscrite.

Par ailleurs, plusieurs anomalies dans le métabolisme des bases puriques peuvent être à l'origine d'un DICS. Un défaut de l'adénosine désaminase (ADA), ou un défaut de la phosphorylase des nucléosides puriques sont les plus fréquemment observés.

Syndrome de Di-Georges

Il est dû à un déficit en purine nucléoside phosphorylase. Il est défini par l'hypoplasie congénitale du thymus qui se manifeste par un déficit sélectif du nombre des lymphocytes T avec susceptibilité accrue aux infections et l'hypoparathyroïdie avec tétanie.

Ataxie-télangiectasie de Louis-Bar

Ce syndrome de transmission autosomique récessive est caractérisé par un déficit immunitaire progressif de gravité variable, une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies oculo-cutanées. Il existe une augmentation de l' α -foetoprotéine, une forte diminution des IgA et IgG2 sériques et une lymphopénie responsable d'infections pulmonaires à répétition rendant nécessaire une prophylaxie par les immunoglobulines.

Syndrome de Wiskott-Aldrich

Le syndrome de Wiskott-Aldrich lié au chromosome X associe chez un garçon un purpura thrombopénique avec des plaquettes de taille anormalement petite, un eczéma, une lymphopénie CD4, un déficit en IgM, une hyperproduction d'IgA et une susceptibilité accrue aux infections bactériennes essentiellement à *Haemophilus*, pneumococcique et virales du groupe herpès.

Déficits du complément et déficit en inhibiteur de C1

Un taux sérique diminué de C1 se caractérise cliniquement par des œdèmes angioneurotiques à répétition de la peau et des muqueuses qui peuvent provoquer une obstruction aiguë des voies respiratoires.

Les déficits en facteurs C2, C3, C4 induisent un défaut de production de C3b. Les manifestations cliniques d'un déficit primitif en C3, consistent en une lypodystrophie sous-cutanée diffuse et en une glomérulonéphrite mésangiocapillaire ainsi que des infections pyogènes à répétition dues à l'absence d'opsonisation et de lyse cellulaire médiées par C3.

Déficits de l'immunité non spécifique

Il en existe trois catégories :

- granulomatose infantile septique chronique : le plus souvent lié à l'X, ce déficit est caractérisé par un défaut de l'élimination intracellulaire des bactéries par des radicaux d'oxygène microbicides. Les signes cliniques peuvent se manifester dès la période néonatale, par des adénites, des pyodermites de la bouche et du nez, dus le plus souvent à des staphylocoques dorés et des aspergillozes pulmonaires ;
- agranulocytose de Kostman : il s'agit d'un arrêt de maturation de la lignée granuleuse au stade promyélocytaire. Le diagnostic est évoqué chez un malade présentant une neutropénie durable et des infections bactériennes péri-orificielles ;
- défaut des protéines de l'adhérence des leucocytes : ce déficit est dû à l'absence de la protéine membranaire nécessaire à l'adhérence et à l'activation des cellules phagocytaires (LFA-1, MAC1 et p 150). La maladie se manifeste par des infections cutanées, digestives et pulmonaires à pyogènes sans pus, associées à une hyperleucocytose et un signe révélateur, l'absence de cicatrisation de l'ombilic.

Déficits secondaires acquis

Ils sont observés au cours de nombreuses affections virales, bactériennes ou thérapies immunodépresseuses.

Ces déficits sont souvent dissociés, touchant plus volontiers l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Il existe souvent une incapacité à produire des anticorps après une stimulation antigénique.

Il est à signaler cependant que des enfants atteints d'un déficit immunitaire ont pu bénéficier sans risque d'une vaccination par vaccin vivant atténué. C'est le cas du vaccin varicelle qui peut être administré une semaine avant et après l'arrêt de la chimiothérapie chez des enfants atteints de tumeur solide ou de leucémie, et du vaccin rougeoleux chez des enfants leucémiques, à condition d'arrêter la chimiothérapie trois mois avant la vaccination et de 3 à 12 mois après.

Convient-il de proscrire les vaccins vivants atténués qui risquent d'être dangereux en cas de déficit de l'immunité cellulaire ?

On connaît des cas de déficits immunitaires de type cellulaire qui ont été révélés par l'évolution gravissime d'un vaccin vivant (bécégite généralisée mortelle, vaccine gangréneuse, paralysie après absorption d'un vaccin polio Sabin) ; afin d'éviter toute contamination, en cas d'administration du vaccin poliomyélitique buccal

par inadvertance, dans l'entourage d'une personne atteinte de déficit immunitaire, le vacciné doit éviter tout contact physique avec celle-ci pendant quatre à six semaines, correspondant à la période maximum d'excrétion virale.

En revanche, l'utilisation des vaccins inactivés ou tués est recommandée car il persiste une certaine capacité de synthèse des anticorps ; il y a dans ce cas, avantage à vacciner plus fréquemment, afin de permettre l'intervention des lymphocytes sensibilisés, nécessaire à la protection.

Du fait de la fréquence et de la gravité anormale des infections bactériennes chez les enfants atteints de déficit du complément, les vaccinations pneumococciques, méningococciques, et contre l'*Haemophilus influenzae b* sont particulièrement recommandées.

Enfin, dans les déficits secondaires, seuls les vaccins inactivés sont recommandés.

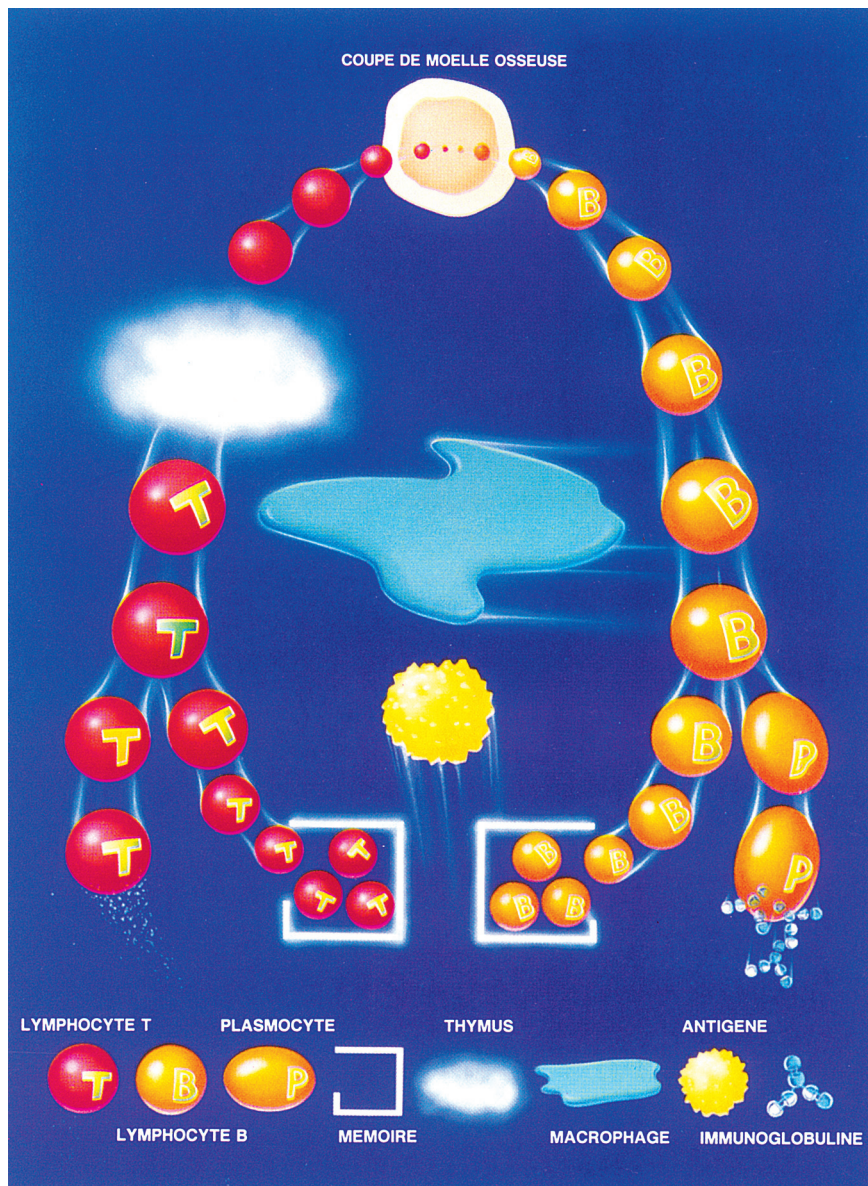


Fig. 2-1. Schéma simplifié des moyens de défense immunitaire.

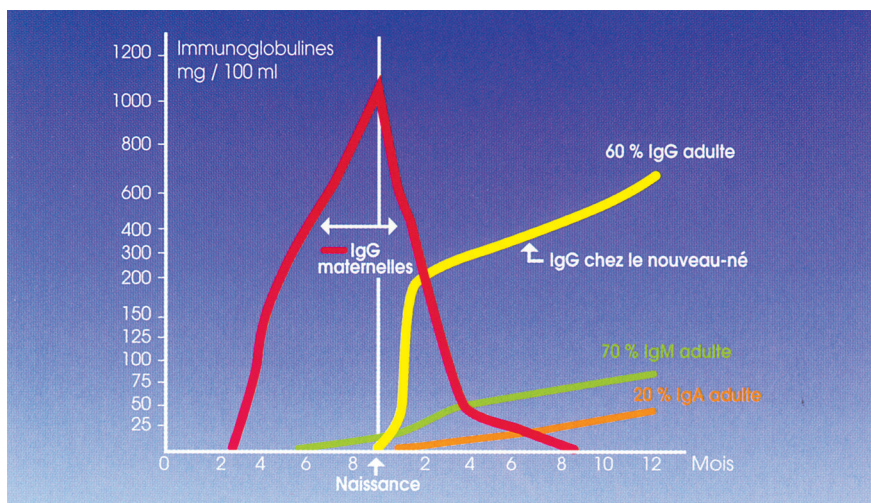


Fig. 2-2. Valeurs IgG, IgM et IgA chez le fœtus et l'enfant au cours de la première année de vie.

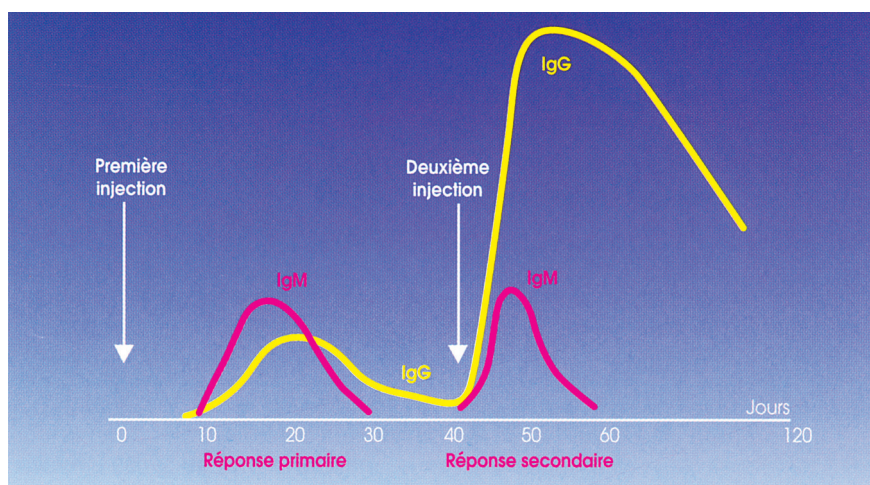


Fig. 2-3. Réponse humorale à un vaccin inactivé (antigène protéique).

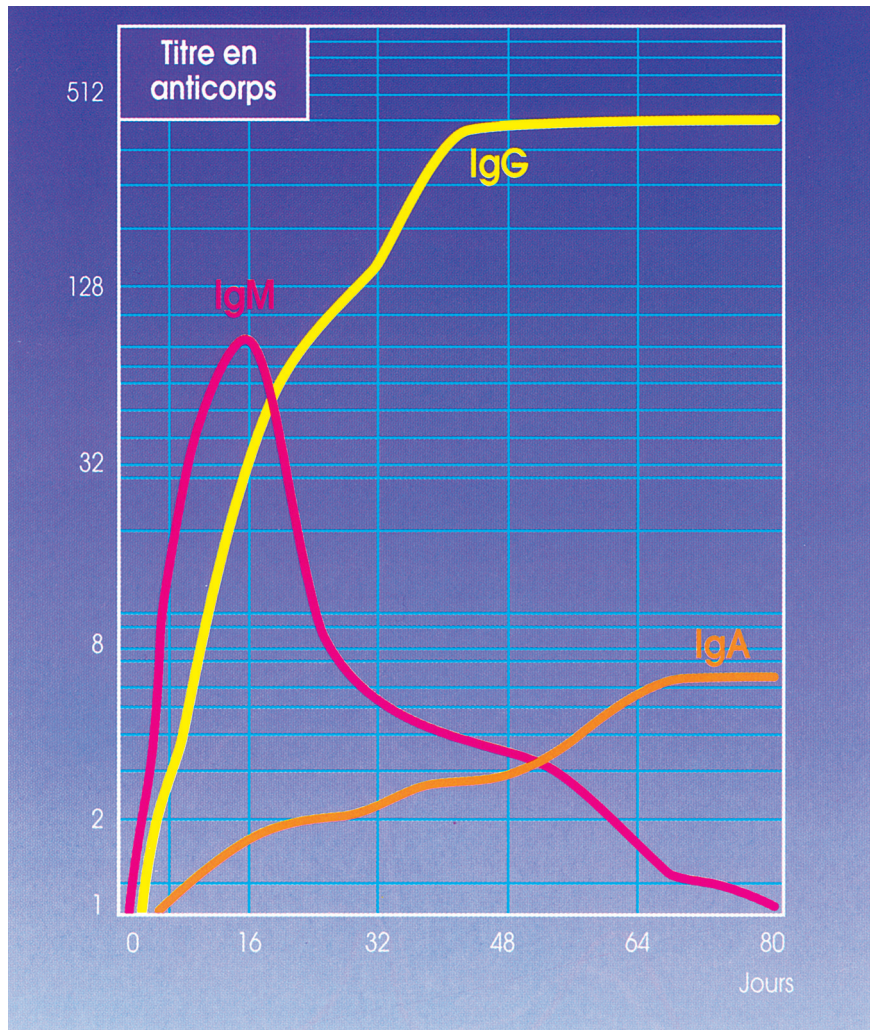


Fig. 2-4. Évolution dissociée des trois variétés principales d'immunoglobulines sériques après une vaccination antipoliomyélitique par virus vaccín inactivé.

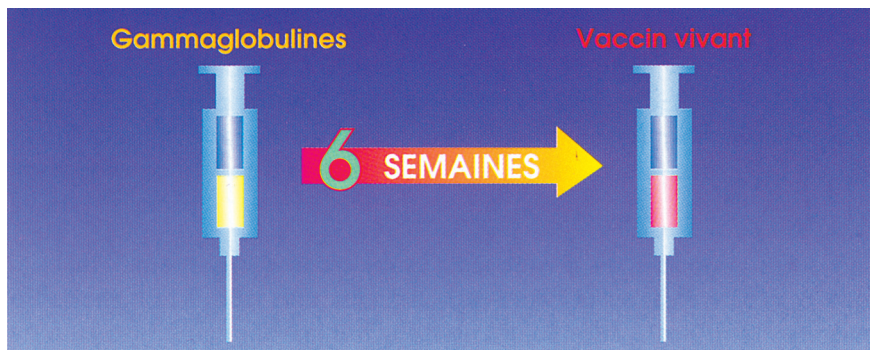


Fig. 2-5. Délai à respecter impérativement.

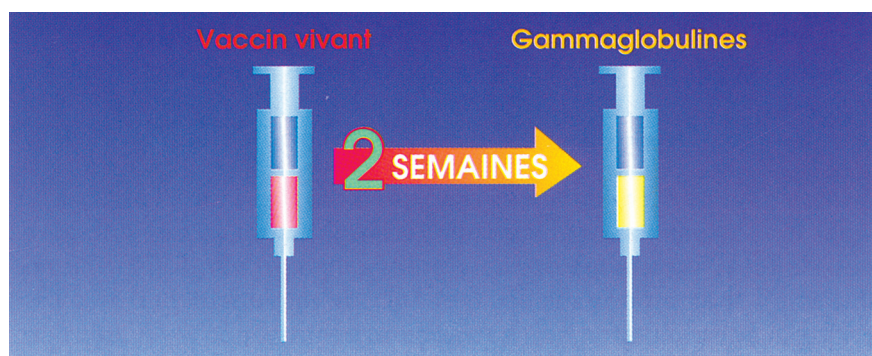


Fig. 2-6. Délai à respecter impérativement.

Bibliographie

- [1] Ajjan N. *La vaccination*. Lyon : Institut Mérieux ; 1995.
- [2] Ajjan N, Guerin N, Fillastre C. Vaccination et malnutrition. *Pédiatrie* 1987 ; 42 : 77-85.
- [3] Association des cadres de l'industrie pharmaceutique. General recommendations on immunization. *Morb Mort Wkly Rep*. 2002 ; 51 : 1-36.
- [4] Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, *et al*. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1405-22.
- [5] Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, *et al*. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 1999 ; 136 : 168-75.
- [6] Bernier RH, Franck JA, Nolan TF. Abscess complicating DTP vaccination. *Am J dis Child* 1981 ; 195 : 826.
- [7] Burmester GR, Pezutto A. *Atlas de poche d'immunologie*. Paris : Flammarion, Médecines Sciences ; 2000 : 88-89.
- [8] Centers for disease control. Abscesses associated with DTP vaccine. *Morb Mort Wkly Rep*. 1978 ; 27 : 331.
- [9] Coberly JS, Townsend T, Repke J, *et al*. Suboptimal response following intradermal hepatitis B vaccine in infants. *Vaccine* 1994 ; 12 : 984-7.
- [10] Cutt S, Clements CJ, Bennet JV. Alternative routes of measles immunization : a review. *Biologicals* 1997 ; 25 : 323-8.
- [11] Dilraj A, Cutts FT, Fernandez de Castro J, *et al*. Response to different measles vaccine strains given by aerosol and subcutaneous routes to school children. *Lancet* 2000 ; 355 : 798-803.
- [12] Dilraj A, Cutts FT, Bennett JV, *et al*. Persistence of measles antibody two years after revaccination by aerosol or subcutaneous routes. *Pediatr Infect Dis* 2000 ; 19 : 1211-13.
- [13] Durandy A, Gricelli C. Développement immunitaire du fœtus. *Rev Prat* 1976 ; 26 : 135-40.
- [14] Fernandez de Castro J, Kumate J, Sepulveda J, *et al*. La vacunación antisarampionosa en Mexico por el metodo de aerosol. *Salud Publica Mex* 1997 ; 39 : 53-60.
- [15] Gupta RK, Siber GR. Adjuvants for human vaccine current status problems and future projects. *Vaccine* 1995 ; 13 : 1263-73.
- [16] Griscelli C. Anomalies héréditaires de l'immunité spécifique. *Rev Pédiatr* 1989 ; 10 : 429.
- [17] Haddad L, Fischer A. *Risque infectieux et déficit immunitaire. Maladies Infectieuses de l'enfant. Diagnostic et traitement*. Eds Pradal 1998 ; 402-7.
- [18] Irwing L, Parsons AJ, Kurtz JB, Juel-Jensen ME. Intradermal hepatitis B vaccine. *Lancet* 1987 ; 2 : 561.
- [19] Jaiswal SP, Asolkar MV, Vijayvargiya R, Chitnis DS. Immunogenicity of a low dose hepatitis B vaccine by the intradermal route and persistence of anti HBs after three years. *Indian J Med Res* 1995 ; 12 : 129-33.
- [20] Jordan MB, Mills D, Kappler J, *et al*. Promotion of B cell immune responses via an alum-induced myeloid cell population. *Science* 2004 ; 304 : 1808-10.
- [21] King JW, Taylor EM, Crow SD, *et al*. Comparison of the Immunogenicity of hepatitis B vaccine administered intradermally and intramuscularly. *Rev Infect Dis* 1990 ; 12 : 1035-43.
- [22] Kurugöl Z, Erensoy S, Aksit S, *et al*. Low-dose intradermal administration of recombinant hepatitis B vaccine in children : 5-years follow-up study. *Vaccine* 2001 ; 19 : 3936-9.
- [23] Maassab HF, Heilman CA, Herlocher ML. Cold adapted influenza viruses for use as live vaccine for man. *Adv Biotechnol Processes* 1990 ; 14 : 203-42.
- [24] Mande R, Fillastre C, Ajjan N, Orssaud E. Données nouvelles sur les possibilités d'immunisation du nourrisson au cours de la première année. *Arch Fr Pédiatr* 1969 ; 26 : 155-77.
- [25] Organisation mondiale de la santé. Maturation organique et fonctionnelle du fœtus. *Série de Rapports Techniques* Genève 1974 ; 540 : 5-35.

- [26] Organisation mondiale de la santé. Immunological recognition and effector mechanism in infectious diseases. *Bull WHO* 1980 ; 58-671.
- [27] Organisation mondiale de la santé. Adjuvants de l'immunité. *Série de Rapports Techniques* Genève 1976 ; 595 : 8-14.
- [28] Sabin AB. Immunization against measles by aerosol. *Rev Infect Dis* 1983 ; 5 : 514-23.
- [29] Sabin AB, Albrecht P, Takeda AK *et al.* High effectiveness of aerosolized chick embryo fibroblast measles vaccine in seven month old and older infants. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 1231-7.
- [30] Yamashiki M, Kosala Y, Nishimura A. An effective intradermal hepatitis B vaccine in infants. *Vaccine* 1994 ; 12 : 984-7.
- [31] Zukerman JN. Appraisal of intradermal immunization against hepatitis B. *Lancet* 1987 ; 2 : 435.

Autres ouvrages

Bach J.F, Lesavre P. *Immunologie*. Paris : Flammarion, Médecine Sciences ; 2002.

Lagrange P. Vaccinations. Bases immunologiques et microbiologiques, indications contre-indications, accidents, efficacité, calendrier et caractère obligatoire des vaccins. *Rev Prat* 2000 ; 22 : 75-83.

Maladies infectieuses ou contagieuses

CHAPITRE 3

Comment prévenir la transmission des maladies infectieuses dans une collectivité ?	27
Les maladies à déclaration obligatoire	29

COMMENT PRÉVENIR LA TRANSMISSION DES MALADIES INFECTIEUSES DANS UNE COLLECTIVITÉ ?

La prévention des maladies infectieuses transmissibles en collectivité (dont la liste est donnée dans le tableau 3-1) vise à lutter contre les sources de contamination et à réduire les moyens de transmission. La connaissance de la période d'incubation d'une maladie infectieuse permet d'estimer la durée de la contamination et le temps durant lequel d'autres cas peuvent survenir dans la collectivité. La période de contagion définit la durée d'exclusion pendant laquelle le sujet malade présente un risque pour la santé des autres personnes dans la collectivité.

Par ailleurs, il est important, d'avoir connaissance de la survenue d'une maladie transmissible dans la collectivité afin de mettre en œuvre le plus rapidement possible les mesures préventives ou curatives qui s'imposent surtout pour les personnes à risque.

L'arrêté du 3 mai 1989 définit les mesures relatives aux durées et conditions d'éviction et les mesures de pro-

phylaxie à l'égard des élèves et du personnel dans les établissements d'enseignement et d'éducation publics et privés en cas de maladies contagieuses et aux autres centres de vacances et de loisirs. L'arrêté du 14 mai 1990 étend les mêmes consignes aux établissements d'enseignement agricole publics et privés, les crèches, et les garderies d'enfants. Cependant, certaines mesures définies par ces arrêtés n'étaient plus adaptées et étaient, de plus, mal appliquées ; c'est pourquoi *le CSHPF a élaboré en 2003, un nouveau guide* destiné aux médecins traitants et aux médecins des collectivités d'enfants qui doivent, avec les directeurs de ces collectivités, prendre les mesures nécessaires en cas de survenue de maladies transmissibles [12].

Dans la pratique, les crèches et les garderies d'enfants s'appuient sur ces recommandations en cas de survenue de maladies contagieuses chez les enfants dont ils ont la charge ; les dispositions prévues s'appliquent à l'ensemble des établissements accueillant des enfants. Dans le cas particulier d'internat ou de centre de vacances l'application des mesures d'éviction peut varier, en accord avec la famille : soit l'enfant retourne dans sa famille, soit il est isolé au sein de la structure.

Tableau 3-1. Les différentes maladies, leur temps d'incubation et leur durée d'éviction.

MALADIE	TEMPS D'INCUBATION	DURÉE D'ÉVICTION DES MALADES	DURÉE D'ÉVICTION DES SUJETS CONTACTS
Coqueluche	5 jours à 3 semaines	30 jours d'éviction à compter des premières quintes	Oui : pendant 5 jours après le début d'une antibiothérapie efficace
Diphtérie	2-7 jours	30 jours d'éviction à compter de la guérison clinique. Ce délai peut être abrégé si deux prélèvements rhinopharyngés à 24 heures d'intervalle sont négatifs après la fin de l'antibiothérapie	Pas d'éviction Vaccinés : une injection de rappel Non vaccinés : mise en route immédiate d'une vaccination Prélèvement de gorge Antibiothérapie pendant 7 jours en cas de prélèvement positif

Tableau 3-1. Les différentes maladies, leur temps d'incubation et leur durée d'éviction. (suite)

MALADIE	TEMPS D'INCUBATION	DURÉE D'ÉVICTION DES MALADES	DURÉE D'ÉVICTION DES SUJETS CONTACTS
Dysentérie amibienne	3 à 6 semaines	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction
Dysentérie bacillaire	2 à 7 jours	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction
Gale	variable	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction
Grippe	1-5 jours	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction
Hépatite A	Variable 15 à 50 jours	Éviction jusqu'à 10 jours après le début de l'ictère	Pas d'éviction Renforcement des mesures d'hygiènes
Hépatite B	6 semaines à 6 mois	Pas d'éviction	Pas d'éviction
Impétigo et autres pyodermites	1 à 10 jours	Éviction jusqu'à guérison clinique	Non si lésions protégées Oui pendant 72 heures après le début de l'antibiothérapie, si les lésions sont trop étendues et ne peuvent être protégées
Méningite cérébrospinale	2 à 10 jours (5 jours en moyenne)	Hospitalisation Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction Prophylaxie médicamenteuse des sujets contacts En cas de méningite du groupe A ou C : vaccination des personnes ayant un contact fréquent avec le malade (famille, voisins de dortoir, camarades habituels, voisins de classe, éventuellement toute la classe)
Méningite à Hib	Très variable	Éviction oui : jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction. Vérification des vaccinations des enfants de moins de 3 ans Recommander aux parents de consulter rapidement un médecin si leurs enfants sont non ou mal vaccinés afin qu'il leur propose une chimioprophylaxie par la rifampicine dans les sept jours suivant le diagnostic
Rubéole	14 à 23 jours	Non	Vaccination des personnes non vaccinées et n'ayant pas eu antérieurement la maladie Dès qu'un cas de rubéole se déclare, les femmes en âge de procréer doivent en être informées Pour les femmes enceintes séronégatives, une vaccination devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement
Oreillons	12 à 25 jours	9 jours après le début de la parotidite	Pas d'éviction Vaccination des sujets contacts n'ayant pas eu la maladie pour une éventuelle vaccination
Rougeole	8 à 12 jours en moyenne	Pendant 5 jours à partir de l'éruption	Vaccination dans les 72 heures après le contage des sujets contacts n'ayant pas eu la maladie
Tuberculose	Variable	Éviction jusqu'à la présentation d'un certificat attestant la négativation de l'expectoration	Dépistage des sujets contacts (ID et radiographie pulmonaire consultation spécialisée si nécessaire)
Typhoïde et paratyphoïde	15 à 18 jours 3 à 15 jours	Éviction jusqu'à deux copro-cultures négatives à 24 heures d'intervalle au moins 48 heures après arrêt du traitement	Pas d'éviction Renforcement des règles d'hygiène individuelle et collective
Varicelle	12 à 21 jours	Éviction jusqu'à guérison clinique	Pas d'éviction
VIH	15 jours à 3 mois entre la contamination et la mise en évidence d'anticorps VIH dans le sang	Pas d'éviction	Pas d'éviction

LES MALADIES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE

La notification des maladies à déclaration obligatoire est réglementée par l'arrêté ministériel du 17 novembre

1990 et par une circulaire ministérielle qui définit les modalités de surveillance de ces maladies. La liste de ces maladies est donnée dans le tableau 3-2.

Tableau 3-2. Les 30 maladies à déclaration obligatoire.

- Botulisme - Brucellose - Charbon - Chikungunya - Choléra - Dengue - Diphtérie - Fièvre hémorragique africaine - Fièvre jaune - Fièvre typhoïde et paratyphoïde - Hépatite aiguë A - Hépatite B aiguë - Infection par le VIH quel qu'en soit le stade - Infection invasive à méningocoque - Légionellose - Listériose - Orhoxoviroses dont la variole - Paludisme autochtone	- Paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer - Peste - Poliomyélite - Rage - Rougeole - Saturnisme de l'enfant mineur - Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines - Tétanos - Toxi-infection alimentaire collective - Tuberculose - Tularémie - Typhus exanthématique

Depuis le 6 mai 1999, la déclaration obligatoire des maladies s'appuie sur deux procédures distinctes : *le signalement des maladies concernées*, par les médecins et les biologistes qui constatent le cas, au médecin inspecteur de santé publique de la DDASS et *la procédure de notification des 30 maladies à déclaration obligatoire* par les professionnels de santé qui est prévue par l'article R. 3113-4 du Code de la santé publique. Elle a pour objet la surveillance épidémiologique et l'évaluation de la politique de santé publique pour les maladies concernées. Elle permet de suivre l'évolution de ces maladies au sein de la population afin de mieux cibler les actions de prévention locale et nationale.

En 2003, le dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire connaît une avancée majeure dans la protection de l'anonymat des personnes, inscrite dans la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits de santé destinés à l'homme. Le tableau 2-3 liste les différentes maladies à déclaration obligatoire.

Quatre grands principes fondent la nouvelle déclaration des 30 maladies, en application de la loi du 1^{er} juillet 1998 :

- l'implication des biologistes désormais soumis à l'obligation de déclaration comme les médecins ;
- la protection de l'anonymat ;

- le renforcement des règles de protection des données individuelles ;
- l'information individuelle des personnes sur la déclaration et sa finalité.

La réussite de la mise en œuvre de cette nouvelle déclaration obligatoire repose sur l'implication des trois catégories d'intervenants :

- les déclarants : biologistes, médecins libéraux et hospitaliers ;
- les médecins des DDASS : médecins inspecteurs de santé publique ou contractuels et leurs collaborateurs (personnel infirmier et secrétaires des services de lutte contre les maladies infectieuses) ;
- les épidémiologistes de l'InVS qui centralisent l'ensemble des données issues de la déclaration obligatoire, les analysent au niveau national et assurent leur communication, à la communauté médicale et scientifique, au public et aux décideurs qui définissent les politiques de santé publique adaptées.

Suspendue en 1985, la *déclaration de la rougeole* est redevenue obligatoire en 2005, dans la perspective de l'élimination de la maladie (décret n° 2005-162 du 17 février 2005) Dans une circulaire n° DGS/SD5C/2005/303 du 4 juillet 2005 (relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et à la mise en œuvre de mesures préventives autour d'un cas de rougeole), la DGS permet à tous les professionnels de santé, en tant

que premiers acteurs de surveillance, de mettre en œuvre la marche vers l'élimination de la rougeole en France et en Europe.

La *notification des cas de sida* [11], obligatoire depuis 1986, a été l'un des éléments clés de la surveillance de l'épidémie de VIH/sida.

Afin d'avoir une meilleure description de la population des séropositifs et de pouvoir suivre la dynamique de l'infection VIH, dans le but de mieux adapter les actions de prévention, la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection VIH, couplée à la surveillance virologique des contaminations récentes et des sous types circulants a été mise en place en mars 2003. Avec la notification obligatoire du VIH et du sida, complétée par la surveillance virologique qui permet de caractériser les infections récentes, la France dispose en 2003 d'un système de surveillance plus performant pour suivre la dynamique de l'épidémie.

Bibliographie

- [1] Arrêté n° 99-363 du 6 mai 1999 fixant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire et modifiant le code de la santé publique. *JO* 13 mai 1999.
- [2] Arrêté du 16 février 2003 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses visées à l'article D. 3113-6 du Code de la santé publique. *JO* du 19 mai 2007.
- [3] Baron S, Bimet F, Lequellerc-Nathan M, *et al.* Recommandations sur la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. *Bull Épidemiol Hebd* 1998 ; 23 : 97-101.
- [4] Circulaire DGS/SD 5 C n° 2002-400 du 15 juillet 2002 modifiant la circulaire du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
- [5] Circulaire du 4 juillet 2005 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et la mise en œuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés. *Bull Épidemiol Hebd* 2005 ; 41-42 : 205-11.
- [6] Cohen R, Bourillon A, Bingen E. Infections de l'enfant et collectivités. *Médecine et Enfance* [hors série] 1998-1999.
- [7] Coquin Y. Nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire. *Bull Épidemiol Hebd* 2003 ; 12-13 : 69-72.
- [8] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Guide des conduites à tenir en cas de maladie transmissible dans une collectivité d'enfants. http://www.sante.Gouv.fr/htm/dossiers/maladie_enfant/24maladie.html
- [9] Décret n° 99-363 du 6 mai 1999 fixant la liste des maladies faisant l'objet d'une déclaration obligatoire complétée par le décret n° 2001-910 du 5 octobre 2001 et par le décret n° 2002-1089 du 7 août 2002. *JO* 11 août 2002.
- [10] Décret n° 99-362 du 6 mai 1999 modifié par le décret n° 2001-437 du 16 mai 2001 fixant les modalités de transmission à l'autorité sanitaire de données individuelles concernant les maladies visées à l'article L.3113-1 du Code de la santé publique et modifiant les articles R.11-2 et R.11-3 du Code de la Santé publique. *JO* 23 mai 2001.
- [11] Desenclos JC. La notification obligatoire du VIH : une priorité de santé publique un engagement de tous. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 24-25 : 101.
- [12] Houssin D, Brückner G. Rougeole : déclaration obligatoire et nouvelles mesures vaccinales. *Bull Épidemiol Hebd* 2005 ; 41-42 : 205.

Calendrier des vaccinations

CHAPITRE 4

Aptitude du nourrisson à la vaccination	34
Nouvelles recommandations	35
Recommandations générales	36
Recommandations particulières	40
Peut-on définir un calendrier idéal de vaccination ?	43
Politiques européennes et internationales	45
Calendrier vaccinal 2009	47

En pathologie infectieuse, les plus grands progrès ont été réalisés grâce à la découverte des vaccinations.

Avant 1955, il n'y avait en France que quelques vaccins disponibles : diphtérique, tétanique, variolique, coquelucheux, TAB et BCG.

La possibilité de cultiver les virus a donné un essor nouveau aux vaccinations par la mise au point de vaccins viraux. Des vaccins polysaccharidiques contre la méningite ACYW 135, la typhoïde Vi, l'*Haemophilus influenzae b*, ainsi qu'un vaccin pneumococcique contenant 23 sérotypes et récemment un vaccin conjugué heptavalent, et un vaccin méningococcique C conjugué ont été développés.

D'autres vaccins viraux et bactériens, ainsi que des vaccins synthétiques ou préparés par génie génétique, seront disponibles dans les années à venir. Des progrès seront accomplis en matière de vaccination contre les maladies parasitaires.

L'effet bénéfique des vaccinations n'est plus à démontrer. Les derniers rapports de l'OMS mettent en évidence l'éradication mondiale de la variole et très prochainement contre la poliomyélite ; celle-ci a déjà disparu dans les pays où la vaccination a été largement appliquée aussi bien avec le vaccin oral ou inactivé. Par ailleurs, l'incidence des maladies comme la coqueluche, la diphtérie, la rubéole, la rougeole ont nettement diminué sous l'effet de la vaccination.

La gamme des vaccins s'est considérablement élargie et cela pose des problèmes particuliers en matière de qualité de l'immunité conférée par les vaccins, de rythme des injections, d'associations vaccinales, de stratégie des vaccinations, de protection individuelle ou collective et implique l'établissement d'un nouveau calendrier des vaccinations où de nouveaux vaccins seront progressivement inclus. Enfin, il faut repenser les vaccinations et la poursuite de l'immunisation de masse lorsqu'une maladie est complètement éradiquée.

Le calendrier des vaccinations est basé sur des considérations concernant à la fois l'épidémiologie des maladies et la réponse immune des sujets vaccinés. Les recommandations finales tiennent compte de ces considérations ainsi que des résultats des essais effectués sur le terrain, démontrant l'efficacité ou l'échec du calendrier établi.

La preuve de l'efficacité d'un calendrier peut être estimée par la production d'anticorps spécifiques dans une forte proportion, au moins égale à 95 % des sujets vaccinés et une protection significative totale en cas d'exposition à la maladie ou lors de survenue d'une épidémie.

Avant d'établir un calendrier de vaccinations, il est important de déterminer l'âge le plus favorable pour chaque vaccination, en tenant compte de l'épidémiologie, de la période de la vie où l'enfant est le plus souvent exposé, des risques de la maladie en fonction de l'âge et

de la plus ou moins grande aptitude de l'enfant à réagir à la stimulation vaccinale.

Certains impératifs nés de l'épidémiologie des maladies, doivent être pris en considération pour l'établissement d'un calendrier vaccinal :

- la *poliomyélite* constitue un risque réel pour l'enfant dès le deuxième semestre de la vie ;
- la *rougeole* représente un danger majeur pour l'enfant jeune, dans les pays en voie de développement, occasionnant une mortalité importante. En revanche, elle est plus tardive et habituellement bénigne dans les pays industrialisés.
- la *coqueluche* constitue un risque plus grave dans les premiers mois de la vie, d'où l'intérêt de réaliser cette vaccination le plus tôt possible. L'indication de la vaccination antituberculeuse varie selon les pays, en fonction de la prévalence de la maladie.

Cependant, un modèle épidémiologique idéal, établi à une période déterminée, peut être perturbé par l'application d'une campagne de vaccination ou par la disponibilité de nouveaux vaccins. En effet, il sera nécessaire d'adapter le calendrier vaccinal à ces nouvelles circonstances, d'où l'obligation de modifier les schémas de vaccinations en fonction de l'évolution épidémiologique des maladies infectieuses et des expériences acquises en ce domaine.

Trois conditions indispensables, sont à remplir avant d'envisager de réduire ou de contrôler l'incidence d'une maladie infectieuse :

- les vaccins doivent être disponibles en quantités suffisantes ;
- ils doivent être efficaces tout au long de leur stockage et de leur utilisation ;
- ils doivent être administrés à au moins 80 à 95 % des sujets à risques, en fonction du vaccin utilisé.

Les résultats obtenus après l'application du programme élargi de vaccination (PEV) et l'expérience des pays industrialisés ont permis de conclure à la possibilité de contrôle des maladies infectieuses infantiles.

L'établissement du calendrier des vaccinations ne constitue pas un impératif rigide mais, plutôt un ordre de priorité, adapté à la possibilité qu'à l'enfant à s'immuniser, à l'épidémiologie des maladies et aux qualités antigéniques des différents vaccins microbiens ou viraux, vivants ou tués, isolés ou combinés.

APTITUDE DU NOURRISSON À LA VACCINATION

Comme nous l'avons vu, les anticorps passifs hérités de la mère, présents à la naissance et persistant pendant la première année de la vie, ont un rôle protecteur important vis-à-vis de certaines affections virales ou bactériennes. À l'inverse, lorsque ces vaccins sont administrés avant l'âge d'un an, ils peuvent inhiber les processus immunitaires dus à la vaccination contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle.

Les nouvelles possibilités de vaccination progressent de jour en jour et il n'est certes pas question de vacciner les enfants ou les adultes contre toutes les maladies infectieuses.

Pour assurer une bonne protection de l'enfant, il faut définir l'ordre, le rythme et les associations possibles des vaccins ; il s'agit donc de rechercher le moyen le plus simple et le plus efficace pour protéger l'enfant le plus tôt possible.

Pour qu'une vaccination soit efficace, il est impératif que la vaccination de base soit correcte et complète : les doses, le nombre des injections, leurs intervalles, l'injection de rappel et les rappels ultérieurs doivent être respectés.

Il est à rappeler que l'intervalle souhaitable entre les injections est théoriquement d'un mois. En fait, si cet intervalle d'un mois permet une bonne acquisition des anticorps, il ne faut pas en déduire que toute modification du rythme des injections détermine un échec de la vaccination et oblige le médecin à reprendre la vaccination depuis le début.

Le dosage des anticorps après immunisation a montré que l'on pouvait se permettre d'espacer le rythme des injections vaccinales sans modifier en quoi que ce soit le nombre des injections ni le calendrier vaccinal.

Il en est de même pour l'injection de rappel qui n'est pas, comme nous l'avons vu, un complément mais un temps essentiel de la vaccination qui a lieu dans les 6 à 24 mois après la troisième injection, alors que les rappels ultérieurs se font tous les cinq à sept ans chez l'enfant et tous les dix ans chez l'adulte.

Quoiqu'il en soit, il est important de souligner que, lorsqu'un retard intervient dans la réalisation des injections, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations nécessitant des inoculations répétées ; il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccina-

tion en réalisant le nombre d'inoculations requis, en fonction de l'âge.

NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Coqueluche

Le CTV/HCSP rappelle que, dans le schéma français de vaccination contre la coqueluche, la pratique d'un rappel à l'âge de 5-6 ans n'est pas recommandée. Les données épidémiologiques ne justifient pas cette pratique. Par ailleurs, la répétition des doses de vaccin coquelucheux acellulaire expose à une exacerbation des effets secondaires locaux.

Le CTV/HCSP insiste sur l'importance de la recommandation d'un *rappel coquelucheux à 11-13 ans chez tous les adolescents* et recommande :

- pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à l'âge de 11-13 ans, un rattrapage par l'administration d'un DTCaP, à l'âge de 16-18 ans ;
- pour les enfants qui ont reçu, hors recommandation, un rappel à 5-6 ans, que le rappel coquelucheux de 11-13 ans soit différé et qu'un vaccin DTCaP soit proposé à l'âge de 16-18 ans.

Le CTV/HCSP insiste sur l'importance d'une *vaccination avec le vaccin DTCaP des adultes ayant un projet parental* et, à l'occasion d'une grossesse, la mise à jour des vaccinations des membres de l'entourage familial (enfant non à jour et adultes non vaccinés contre la coqueluche au cours des dix dernières années) selon les modalités suivantes :

- durant la grossesse pour le père, la fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses six premiers mois de vie ;
- le plus tôt après l'accouchement pour la mère (l'allaitement ne constitue une contre-indication à la vaccination anti-coquelucheuse) ;
- chez l'adulte, le délai minimal séparant une vaccination DTP de l'administration du vaccin quadrivalent DTCaP peut être ramené à deux ans.

Un rattrapage est aussi recommandé chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio de 26-28 ans, avec le vaccin DTCaP.

La vaccination des professionnels est élargie à l'ensemble des personnels soignants, y compris dans les

EHPAD. Elle est recommandée à l'occasion du rappel décennal de vaccin contre la diphtérie à concentration réduite, le tétanos et la poliomyélite.

Le CTV/HCSP recommande enfin un rattrapage pour les professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux : personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois et le personnel de la petite enfance. Pour ces personnes, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être ramené à 2 ans. En cas de survenue de cas groupés de coqueluche en collectivité, ce délai peut être ramené à un mois.

Il est également rappelé qu'en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin DTCaP chez l'adulte.

Infections à papillomavirus humains

Le CTV/HCSP, dans un avis du 14 décembre 2007, recommande, dans l'état actuel des connaissances, préférentiellement le vaccin quadrivalent [6, 11, 16, 18] par rapport au vaccin bivalent [16,18].

Tuberculose

Le décret du 17 juillet 2007 lève l'obligation vaccinale par le BCG des enfants et des adolescents à laquelle se substitue désormais une recommandation de vaccination pour les enfants à risque élevé de tuberculose, dès la naissance. Cette mesure est concomitante à la mise en œuvre du programme national de lutte contre la tuberculose, rendu public le 11 juillet 2007.

Hépatite B

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte française KIDSEP évaluant le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central ou d'une sclérose en plaques chez des enfants suivis de 1994 à 2003 n'ont pas montré d'association entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques.

Après publication de ces résultats, le CTV/HCSP dans son avis du 14 décembre 2007 considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations déjà formulées concernant la vaccination contre l'hépatite B en

France : vaccination des nourrissons et des personnes à risque ; rattrapage des enfants et en priorité les adolescents non antérieurement vaccinés.

Grippe saisonnière

Le CTV/HCSP recommande de vacciner contre la grippe, *l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque* de grippe grave, en respectant pour les enfants de l'entourage le schéma vaccinal qui dépend de l'âge et d'une éventuelle vaccination antérieure.

Il ne recommande pas la vaccination généralisée de la femme enceinte contre la grippe saisonnière. Toutefois, le CTV/HCSP rappelle que les femmes enceintes ayant des facteurs de risque spécifiques peuvent être vaccinées au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse et celles présentant un risque élevé de complications associées à la grippe peuvent être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse.

Enfin, pour les femmes sans facteur de risque spécifique qui accouchent durant la période de circulation virale, et dont l'enfant présente des facteurs de risque, une vaccination est recommandée et devrait être pratiquée à la maternité.

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Coqueluche

La primo-vaccination à 2, 3, et 4 mois et le rappel à 16-18 mois sont pratiqués avec le vaccin acellulaire combiné aux autres valences. Compte tenu de la recrudescence de cas de coqueluche observée chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel est recommandé, depuis 1998, entre l'âge de 11 et 13 ans et doit être pratiqué avec un vaccin coquelucheux acellulaire, en même temps que le 3^e rappel diphtérie, tétanos et poliomyélite. Pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à 11-13 ans, le CTV/HCSP recommande qu'un rattrapage soit pratiqué par l'administration d'un vaccin DTCaP, à l'âge de 16-18 ans. Pour les enfants qui ont, hors recommandation, un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans le CTV recommande que le rappel coquelucheux de 11-13 ans soit différé et qu'un vaccin DTCaP soit proposé à l'âge de 16-18 ans.

Le CTV/HCSP recommande la pratique d'un rattrapage coquelucheux chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio de 26-28 ans, avec le vaccin DTCaP.

Il rappelle qu'en l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin DTCaP chez l'adulte.

La vaccination contre la coqueluche est également recommandée pour certains professionnels (cf. vaccination et médecine du travail).

Diphtérie, tétanos, poliomyélite

La primovaccination, qui comprend trois injections espacées d'un mois à deux, trois, et quatre mois suivies d'un rappel avant l'âge de 18 mois est obligatoire. Les rappels jusqu'à l'âge de 13 ans sont obligatoires pour la poliomyélite. Les rappels contenant les composantes tétanique et diphtérique à concentration normale sont recommandés à 6 ans (DTP), à 11-13 ans avec un vaccin combiné (DTCaP). Les rappels à partir de 16-18 ans et ceux de l'adulte, tous les dix ans, sont recommandés en utilisant un vaccin combiné tétanique, poliomyélitique et diphtérique (ce dernier à concentration réduite dTPolio).

Infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

La primo-vaccination à l'âge de 2, 3, et 4 mois et le rappel à 16-18 mois sont recommandés pour tous les enfants, en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélitique et coquelucheux acellulaire. Un rattrapage vaccinal peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans.

Hépatite B

Dans son avis du 8 mars 2002, le CSHPF a recommandé la vaccination systématique de tous les enfants dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson, ainsi que la vaccination des groupes à risque. Cette recommandation a été confirmée par les réunions de consensus de 2003 et 2004, et par les avis du 14 et 26 septembre 2004 du CTV et du CSHPF.

Dans l'avis du 14 décembre 2007 rendu au vu des résultats des études de la cohorte KIDSEP, le CTV/HCSP confirme la recommandation de vaccination des nourrissons et des personnes à risque ainsi que le rattrapage des enfants et en priorité des adolescents non antérieurement vaccinés.

Un schéma vaccinal unique en trois injections, du type 0-1-6, qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection, est recommandé. Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques ne sont recommandés que dans des situations particulières. Un schéma adapté à certains cas particuliers, incluant trois doses rapprochées et une quatrième dose un an plus tard, peut être proposé lorsque l'immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie).

Pour les nourrissons dont les parents préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins par une seule injection, le vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B peuvent être utilisés. Le tableau 4-1 représente le calendrier recommandé :

Tableau 4-1. Calendrier de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons.

ÂGE	VACCIN	VALENCES
2 mois	hexavalent	D, T, Ca, polio, Hib, HB
3 mois	pentavalent	D, T, Ca, polio, Hib, HB
4 mois	hexavalent	D, T, Ca, polio, Hib, HB
16 à 18 mois	hexavalent	D, T, Ca, polio, Hib, HB

Ca : coqueluche acellulaire, HB : hépatite B, Hib : hemophilus b, D : diphtérie, T : tétanos.

Chez les enfants nés de mère antigène HBs positif chez lesquels la vaccination contre l'hépatite B, doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en 3 injections et avec un vaccin autre que Hbvax-Pro® 5 µg, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Un schéma à quatre doses (0-1-2-6) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à deux kilos. Cette prévention doit être évaluée par un contrôle sérologique à la recherche de l'antigène HBs et au titrage des

anticorps anti-HBs, effectués à partir de l'âge de 9 mois, si possible un à quatre mois après la dernière dose vaccinal.

Grippe saisonnière

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Elle est également recommandée pour les personnes à risque d'exposition en milieu professionnelle et dès l'âge de 6 mois pour les personnes atteintes de certaines pathologies. Pour l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave.

Infections à papillomavirus humains

La vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée à toutes les jeunes filles de 14 ans. Le schéma vaccinal comprend : pour le vaccin quadrivalent, trois injections administrées à 0, 2, et 6 mois (respectant un intervalle de deux mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de quatre mois entre la deuxième et la troisième injection).

Pour le vaccin bivalent, trois injections à 0, 1, et 6 mois (respectant un intervalle de 1 mois après la première injection et de 5 mois après la deuxième injection).

Dans l'état actuel des connaissances le CTV/HCSP recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent [6, 11, 16, 18] par rapport au vaccin bivalent [16, 18].

Le vaccin est également proposé lors d'une consultation médicale, aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu des rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. Cette mesure de rattrapage pourrait être proposée à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain ou lors d'une consultation pour tout autre motif.

La vaccination contre les infections à papillomavirus ne se substitue pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, y compris chez les femmes vaccinées, mais vient renforcer les mesures de prévention.

À partir de 25 ans, toutes les jeunes femmes vaccinées ou non vaccinées doivent continuer à bénéficier du dépistage selon les recommandations en vigueur.

Infections invasives à pneumocoque

La vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent est recommandée à tous les enfants de moins de 2 ans, selon un schéma en deux injections à deux mois d'intervalle aux âges de 2 et 4 mois, et un rappel à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut être réalisé le même jour que la première dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillon en deux sites d'injections différents (calendrier de vaccination et avis du 17 octobre 2008 du CSHPF). Ce vaccin est également recommandé selon le schéma en deux doses à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polyosidique 23 valents au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué, pour les enfants de 24 à 59 mois non vaccinés définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque.

Chez les adultes et les enfants de plus de 5 ans, le vaccin polyosidique 23 valents est recommandé tous les cinq ans pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque.

Pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque, le HCSP recommande de maintenir un schéma vaccinal en trois injections à un mois d'intervalle et un rappel à 12-15 mois.

Infections à rotavirus

Dans son avis du 22 septembre et 5 décembre 2006, le CSHPF ne recommande pas la vaccination antirotavirus systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois.

Rougeole, oreillons et rubéole

L'augmentation de la couverture vaccinale, depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français pour tous les nourrissons en 1983, a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole et donc d'une diminution de la probabilité de rencontrer le virus sauvage. Cependant, les taux actuels de couverture vaccinale de 87 %, pour une dose à l'âge de 24 mois sont encore insuffisants pour éliminer la maladie, et un certain nombre d'adolescents et de jeunes adultes ne sont pas immunisés, ce qui entraîne un risque de survenue d'épidémies de rougeole.

Les enquêtes menées en 2001–2004 en milieu scolaire [2], montraient une couverture vaccinale RRO, satisfaisante pour la première dose (95 %), celle pour la seconde dose était encore très insuffisante (24 à 61 %)

L'augmentation de la couverture vaccinale des enfants avant l'âge de deux ans (qui doit atteindre au moins 95 %), l'administration d'une seconde dose plus tôt ainsi que la vaccination des sujets réceptifs (adolescents et jeunes adultes) dont le nombre s'est accru ces dernières années devraient permettre à terme d'interrompre la transmission des trois maladies.

Sont concernés par la vaccination *tous les enfants âgés de 24 mois*, devraient avoir reçu deux doses du vaccin contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole. La première dose est recommandée à l'âge de 12 mois et la seconde entre 13 et 24 mois (il faut respecter un délai d'au moins un mois entre les deux vaccinations). Cette seconde vaccination ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas présenté une séroconversion, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la primo-vaccination. La seconde dose peut être administrée plus tard si elle n'a pu être effectuée au cours de la deuxième année.

Les enfants peuvent être vaccinés par un vaccin trivalent dès l'âge de 9 mois (recommandé en cas d'entrée en collectivité ou de voyage en zone de forte endémie), dans ce cas, la deuxième dose entre 12 et 15 mois est recommandée et suffit. Si le vaccin monovalent contre la rougeole est utilisé entre 6 et 8 mois dans le cadre de la vaccination autour d'un cas ou de cas groupés, deux doses de vaccin trivalent seront ensuite nécessaires pour obtenir une immunité efficace contre les oreillons ;

Les enfants entre 24 mois et 16 ans en 2008 (nés entre 1992 et 2006) doivent avoir reçu deux doses de vaccin trivalent ;

Les personnes âgées de 17 à 28 ans (nées entre 1980 et 1991) n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole, doivent recevoir une dose de vaccin trivalent. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique ;

Les femmes nées avant 1980 (âgées de plus de 28 ans en 2008) non vaccinées, pour qui la vaccination contre la rubéole est recommandée, peuvent être vaccinées lors d'une consultation de contraception ou prénuptiale.

Les sérologies pré-vaccinales et post-vaccinales ne sont pas utiles. Il est nécessaire, de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique. Si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il n'y a pas lieu de vacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée ;

Les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou à défaut au plus tôt après la sortie.

Il est à signaler par ailleurs, qu'il n'y a aucun risque à vacciner une personne ayant déjà eu la rubéole, la rougeole ou les oreillons.

Tuberculose (BCG)

Depuis la publication du décret de suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents, et de la circulaire d'application, la vaccination par le BCG ne peut plus être exigée à l'entrée en collectivité mais fait l'objet d'une recommandation pour les enfants à risque élevé de tuberculose.

Pour les enfants vivant dans un milieu à risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès la naissance. Les nourrissons de moins de trois mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculinique préalable. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans. L'intradermoréaction à la tuberculine préalable à la vaccination est réalisée à partir de l'âge de 3 mois pour éviter de vacciner un enfant qui aurait été contaminé. La vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative. Seule la forme intradermique du BCG est disponible en France.

Les contre-indications médicales temporaires à la vaccination BCG sont constituées par les dermatoses étenues en évolution et les contre-indications définitives par les déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus au VIH.

Sont considérés comme enfants à risque élevé (avis du CSHPF du 9 mars 2007), relevant donc de la recom-

mandation de vaccination, les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilé dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en île-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie ;
- enfant résidant dans l'une des zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays sont :
 - enfant résidant sur le continent africain dans son ensemble,
 - enfant résidant sur le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et du Moyen-Orient,
 - enfant résidant dans un pays d'Amérique centrale et du sud, dans un pays d'Europe centrale et de l'est y compris les pays de l'ex-URSS,
 - les enfants résidant en Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.

Il est nécessaire de rappeler que la revaccination par le BCG en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, n'est plus indiquée depuis 2004. En conséquence l'IDR à la tuberculine à 5 unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG. Elle doit être pratiquée :

- pour vérifier l'absence de tuberculose avant une primo-vaccination, excepté chez les nourrissons de moins de trois mois qui sont vaccinés sans test préalable ;
- au cours des enquêtes autour d'un cas de tuberculose ;
- comme aide au diagnostic de la tuberculose ;

- comme test de référence dans le cadre de la surveillance des professions énumérées aux articles R.3112-1 et R.3112-2 du Code de la santé publique.

Varicelle

Dans son avis du 5 juillet 2007, le CTV/HCSP ne recommande pas la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois. C'est pourquoi il déconseille le remplacement du vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole par le quadrivalent rougeole-oreillons-rubéole-varicelle.

Le CTV/HCSP recommande en plus la vaccination contre la varicelle des adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ; des femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ; des femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse.

Toute vaccination contre la varicelle chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

Zona

Le CSHPF ne recommande pas dans l'état actuel des connaissances, la vaccination large par le vaccin contre le zona, et reconsidérera sa position dès que les données seront disponibles sur son efficacité à long terme et sur l'intérêt d'un éventuel rappel vaccinal.

RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

Coqueluche

La vaccination coquelucheuse acellulaire est indiquée pour les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir. Elle est également recommandée dans les circonstances suivantes :

- durant la grossesse de la mère, pour le père, la fratrie et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses six premiers mois de vie ;
- pour la mère le plus tôt possible après l'accouchement (l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à la vaccination anticoquelucheuse) ;
- chez l'adulte, le délai minimal séparant une vaccination dT Polio de l'administration du vaccin quadrivalent dTca Polio peut être ramené à deux ans.
- chez les adultes n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, un rattrapage avec le vaccin dTcaPolio est recommandé à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-poliomyélite de 26-28 ans.

Le CTV/HCSP rappelle qu'en l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin dTca Polio chez l'adulte.

Encéphalite à tiques

Le CTV/HCSP dans sa séance du 29 janvier 2004 a estimé, au vu des données présentées par l'InVS et par le Centre national de référence, qu'il n'y avait pas lieu de recommander ce vaccin aux personnes résidant en France.

Diphtérie

Le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique est tout particulièrement recommandé pour les voyageurs adultes en zones d'endémie ; il peut être utilisé en cas de pénurie du vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, à partir de l'âge de 6 ans.

Fièvre jaune

Elle est recommandée chez les voyageurs et en particulier chez les résidents en zone d'endémie, à partir de l'âge de 9 mois (possible dès l'âge de 6 mois en cas de circonstance épidémiologique particulière, notamment lors d'épidémie ou de séjour en zone rurale et forestière de transmission). La vaccination ne doit pas être effectuée chez la femme enceinte. Cependant, en cas de circonstances particulières (impossibilité de report d'un voyage dans une zone d'endémie) le bénéfice de la vaccination devra être évalué en fonction du risque par le médecin vaccinateur. La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire en Guyane [4].

Grippe saisonnière

Elle est recommandée tous les ans, pour les personnes âgées de 65 ans et plus, ainsi que pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes atteintes d'une des pathologies suivantes :

- affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaires et mucoviscidose ;
- cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
- néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabètes insulino-dépendant, ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires (chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être portée par l'équipe qui suit le patient).

Elle est également recommandée pour les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge ; les enfants et les adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile).

L'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave : les prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et les enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée.

Hépatite A

Elle est recommandée pour les adultes non immunisés et enfants au-dessus de l'âge d'un an voyageant en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés et les personnes exposées à des risques particuliers, patients infectés chronique par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dues au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool), homosexuels masculins.

Hépatite B

Elle concerne :

- les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs ;
- les enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapée ;
- les enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- les enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité ;
- les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ;
- les toxicomanes utilisant des drogues parentérales ;
- les voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (essentiellement l'Afrique sub-saharienne, l'Asie, certains pays de l'Amérique centrale et du nord, de l'Amérique du sud) : le risque doit être évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions du voyage, du type d'activités et d'éventuels risques pathogènes ;
- les personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie ;
- les personnes, qui dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets). A titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux les pompiers, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs, etc.
- les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...) ;
- l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ;
- les partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;
- les personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

La stratégie de contrôle de l'immunité chez les personnes vaccinées après l'âge de 25 ans, en dehors des personnes exposées dans le cadre de leurs activités profes-

sionnelles et celles susceptibles de recevoir des transfusions sanguines massives, est à examiner au cas par cas en fonction de l'intensité de l'exposition et de la présence de facteurs de non-réponse à la vaccination.

Les recommandations de suppression des rappels systématiques ne s'appliquent pas aux insuffisants rénaux chroniques dialysés chez qui une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur, quel que soit l'âge.

Rage

La vaccination contre la rage est recommandée pour certaines professions à risque : services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être, équarrisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs ainsi que les personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves souris en France métropolitaine (chiroptérologues).

Typhoïde

Elle concerne les voyageurs en zone d'endémie, à partir de l'âge de 2 ans.

Infections invasives à méningocoque de sérogroupe C

La vaccination est recommandée pour les groupes à risques suivants :

- les sujets contacts d'un cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe C. La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours qui suivent le contact ;
- les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- elle peut être également recommandée sur décision des autorités après avis de la cellule de crise, dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque de sérogroupe C est particulièrement élevée.

Le vaccin anti-méningococcique conjugué C permet la vaccination de l'enfant à partir de l'âge de 2 mois selon les schémas suivants :

- chez le nourrisson de moins d'un an, deux doses à au moins deux mois d'intervalle et un rappel au cours

de la deuxième année de vie en respectant un intervalle d'au moins six mois après la deuxième dose ;

- chez l'enfant à partir d'un an, l'adolescent et l'adulte, une injection unique.

- au-delà de 2 ans, il est également possible d'utiliser un vaccin polysidique AC pour la vaccination des sujets contacts d'un cas à méningocoque C ou des sujets vivant dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque C est particulièrement élevée.

En revanche l'utilisation du vaccin polysidique tétravalent ACYW135 est recommandé pour les enfants de plus de 2 ans souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Infections invasives à pneumocoque

En plus de la vaccination de tous les nourrissons de moins de 2 ans avec le vaccin conjugué heptavalent, la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est recommandée pour les personnes appartenant aux groupes à risque suivants :

Enfants de moins de 2 ans

Ce vaccin est recommandé à tous les enfants de moins de deux ans, selon un schéma en deux injections à deux mois d'intervalle aux âges de 2 et 4 mois et un rappel à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut-être réalisé le même jour que la première dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons.

Enfants de 24 à 59 mois

La vaccination est alors réalisée selon le schéma suivant : deux doses de vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23 valents au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué.

Enfants non vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infections invasives à pneumocoque

Ces pathologies sont :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection par le VIH ;

- déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à : une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique ; un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
- cardiopathie congénitale cyanogène, une insuffisance cardiaque ;
- pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ;
- brèche cérébro-méningée ;
- candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires ;
- diabète.
- les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, quand elles sont en contact étroit avec des sujets immunodéprimés (les personnes vaccinées doivent être informées de la nécessité, en cas d'éruption généralisée, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant dix jours) ;
- les enfants candidats receveurs, dans les six mois précédant la greffe d'organe solide (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative (avec deux doses à au moins un mois d'intervalle), et pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe ;
- les recommandations concernant la *vaccination en milieu professionnel* sont traitées dans le chapitre vaccination et médecine du travail (cf. chapitre 14).

Adultes et enfants de 5 ans et plus

La vaccination pneumococcique avec le vaccin polysidique 23-valents est recommandée, tous les cinq ans, pour les personnes atteintes de :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytaires homozygotes ;
- syndrome néphrotique ;
- insuffisance respiratoire ;
- insuffisance cardiaque ;
- patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
- personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

Cette vaccination doit être proposée lors de leur admission dans des structures de soins ou d'hébergement aux sujets ci-dessus qui n'en auraient pas encore bénéficié.

Varicelle

Le CTV/HSCP rappelle que toute vaccination contre la varicelle *chez une femme en âge de procréer* doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

La vaccination est en outre recommandée dans des circonstances particulières pour des *personnes à risque* :

- les adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) – le contrôle de la sérologie étant facultatif – devraient être vaccinés dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption ;

PEUT-ON DÉFINIR UN CALENDRIER IDÉAL DE VACCINATION ?

Depuis plusieurs années, divers calendriers de vaccination ont été proposés en fonction des obligations légales, des données épidémiologiques et des nouveaux vaccins mis au point.

Il faut, avant d'établir un calendrier des vaccinations, prendre en considération les aspects fondamentaux de la vaccination, c'est-à-dire l'aspect individuel et social, les impératifs nés de l'épidémiologie des maladies ainsi que des conditions saisonnières. Le médecin reste libre de pratiquer les vaccinations qui lui paraissent opportunes dans le cadre des conditions prévues par la loi française qui stipule quatre vaccinations obligatoires : le BCG, l'antitétanique, l'antidiphtérique, et l'antipoliomyélitique.

Le calendrier vaccinal 2008 [3], élaboré par le CTV et le CSHPF) introduit de nouvelles recommandations vaccinales concernant la vaccination contre la coqueluche, la grippe saisonnière, l'hépatite B, les infections à papillomavirus humains, et la vaccination contre la tuberculose (tableau 4-2).

Tableau 4-2. Tableau synoptique du calendrier des vaccinations 2008.

ÂGE	BCG	DIPHTÉRIE TÉTANOS	POLIOMYÉLITE 1	COQUELUCHE	HIB	HÉPATITE B	PNEUMO	ROR	PAPILLOMA VIRUS HUMAIN	GRIPPE
Naissance	BCG ²					HB				
2 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	HB ³	Pn7 ⁶			
3 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib		Pn7 ⁶			
4 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	HB ⁵	Pn7 ⁶			
9 mois								Rougeole Oreillons Rubéole ⁷		Grippe ⁹
12 mois							Pn7 ⁶	Rougeole Oreillons Rubéole ⁸		
16 - 18 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	HB ⁵		Rougeole Oreillons Rubéole ⁸		
24 mois							Pn7 ¹⁷			
< 6 ans								Rattrapage ¹²		
6 ans		DT ¹⁰	Polio				Pn23 ²¹			
11 - 13 ans		DT	Polio	Ca ⁴		Rattrapage ¹¹				
14 ans						HB ²⁴			HPV ²²	
15 ans									Rattrapage ²³	
16 - 18 ans		DT ¹⁴	Polio	Ca ¹⁶ Rattrapage				Rattrapage ¹³		
23 ans										
26 - 28 ans		DT ^{14, 15}	Polio	Ca ¹⁷						
> 28 ans		DT ^{14, 15}	Polio ¹⁵					Rubéole ¹⁹		
> 65 ans										Grippe ²⁰

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations imposant des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

Les vaccins indiqués sur fond gris existent sous forme combinée :

- diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio ;
- diphtérie, tétanos, polio, coqueluche acellulaire.

Les vaccins indiqués en italique ne sont proposés que pour des risques spécifiques :

- diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio, coqueluche acellulaire ;
- diphtérie, tétanos, polio, plus coqueluche acellulaire, Hib.

Les vaccins indiqués en gras correspondent aux recommandations générales.

1. Le vaccin poliomyélitique inactivé est le seul utilisé.

2. La vaccination BCG par voie intradermique est fortement recommandée chez les enfants à risque élevé de tuberculose, au plus tôt et si possible à la naissance ou au cours du premier mois de vie. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

3. À la naissance pour les enfants nés de mère Ag HBs positif : vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance avec un vaccin autre que HBVAX Pro 5 µg et immunoglobulines anti-HBs administrés simultanément en des points différents. Deuxième et troisième doses respectivement à 1 et 6 mois d'âge. Schéma en quatre doses (0-1-2-6) pour les prématurés

(de moins de 32 semaines ou de moins de 2 kg). L'efficacité de cette présentation doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois par une recherche d'antigène et d'anticorps anti-HBs, au mieux un à quatre mois après la dernière dose vaccinale.

4. La vaccination est pratiquée avec le vaccin acellulaire (Ca).
5. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour tous les enfants avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson avec un schéma complet en trois injections, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième 5 à 12 mois après la date de la deuxième injection.

6. La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Pn7) est recommandée à partir de l'âge de 2 mois pour tous les enfants, le rappel a lieu entre l'âge de 12 et 15 mois.

7. Vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer dès l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole-oreillons-rubéole. Dans ce cas la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois d'âge et suffit. Si le vaccin monovalent rougeole a été utilisé entre 6 et 8 mois, l'enfant devra recevoir deux injections de vaccin trivalent à au moins un mois d'intervalle à partir de l'âge de 12 mois.

8. La vaccination complète comprend deux doses, la première dose à l'âge de 12 mois, deuxième dose au moins un mois après la première, si possible avant l'âge de 24 mois.

9. Pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois, les adolescents et les adultes, y compris les femmes enceintes, s'ils sont atteints de pathologies spécifiques (voir détails Recommandations particulières) ou dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement

pour syndrome de Kawasaki compliqué et d'arthrite chronique juvénile), ainsi que pour les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur l'âge

10. En cas de pénurie de DTP, le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (DTP) peut être utilisé à partir de l'âge de 6 ans.

11. Si la vaccination contre l'hépatite B n'a pas été pratiquée pendant l'enfance : un schéma complet en 3 injections, les 2 premières à un mois d'intervalle, la 3^e cinq à 12 mois après la date de la 2^e injection.

12. Deux doses de vaccin triple associé rougeole, oreillons, rubéole à au moins un mois d'intervalle sont recommandées pour tous les enfants entre 24 mois et 16 ans en 2008 (nés entre 1992 et 2006) n'en n'ayant pas bénéficié quels que soit leurs antécédents vis-à-vis de ces trois maladies.

13. Une dose de vaccin trivalent pour les personnes âgées de 17 à 28 ans (nées entre 1980 et 1991) n'ayant pas été vaccinées

14. À partir de l'âge de 16 ans, on utilise le vaccin diphtérie contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (DTP).

15. À renouveler tous les dix ans.

16. En rattrapage à partir de 16 ans pour les enfants qui n'ont pas reçu le rappel recommandé incluant la composante coquelucheuse à l'âge de 11-13 ans. Ce rattrapage est effectué avec un vaccin dTCa P.

17. Pour certains professionnels de santé et de la petite enfance ainsi que les adultes ayant un projet parental dans les mois ou les années à venir, et n'ayant pas reçu de vaccination coquelucheuse au cours des dix dernières années, un rappel de vaccination coquelucheuse acellulaire (avec des doses réduites en antigènes coquelucheux : ca) combiné au dT Polio est recommandé.

18. Pour les enfants à risque de 24 à 59 mois d'âge non préalablement vaccinés, la vaccination pneumococcique est recommandée selon le schéma suivant : 2 doses de vaccin conjugué à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valents au moins deux mois après la 2^e dose de vaccin conjugué.

19. La vaccination contre la rubéole est recommandée pour les jeunes femmes en âge de procréer non vaccinées, par exemple lors d'une visite contraception ou pré-nuptiale. Si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou à défaut le plus tôt après la sortie.

20. Tous les ans.

21. Chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et l'adulte, la vaccination anti-pneumococcique avec le vaccin polysidique 23-valents (Pn23) est recommandé tous les cinq ans pour les personnes à risque élevé d'infection à pneumocoque.

22. La vaccination contre les infections à papillomavirus est désormais recommandée à toutes les jeunes filles de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV.

23. Une mesure de rattrapage est prévue et le vaccin est également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'ont pas eu de rapports sexuels au cours de l'année qui suit le début de leur vie sexuelle. Cette mesure de rattrapage pourrait être proposée à l'occasion d'une primo prescription de contraception, d'un recours à la pilule du lendemain, ou lors d'une consultation pour tout autre motif.

24. Selon un schéma complet en trois injections les 2 premières à un mois d'intervalle ; la troisième, cinq à douze mois après la date de la deuxième injection, pour les personnes à risque (cf recommandations particulières)

Il arrive parfois que les enfants, subissent un retard dans ce calendrier au cours de leur première année ou au-delà.

Quel ordre convient-il d'adopter pour les différentes vaccinations dans le cas où le problème de l'aptitude de l'enfant ne se pose plus ?

Les tableaux 4-3 et 4-4 indiquent l'ordre des vaccinations lorsque l'enfant est vu entre 6 mois et un an, ou à partir d'un an, sans jamais avoir bénéficié d'une vaccination.

À partir de 6 ans, il faut suivre le rythme du calendrier officiel présenté ci-dessus.

Tableau 4-3. Ordre des vaccinations entre 6 mois et un an.

DTCaP + Hib + HB + Pn7	1 ^{re} injection
DTCaP + Hib + HB + Pn7	2 ^e injection 1 mois plus tard
DTCaP	3 ^e injection 1 mois plus tard
HB	3 ^e injection entre 5 et 12 mois après la 2 ^e injection
ROR + Pn7	à 12 mois
DTCaP + Hib	rappel
DTP	6 ans

Tableau 4-4. Ordre des vaccinations à partir d'un an.

DTCacP + Hib + HB+ ROR + Pn7	1 ^{re} injection
DTCacP + HB + Pn7	2 ^e injection 1 mois plus tard
DTCacP + HB (+ Pn7 à 12 mois ou DTP selon l'âge)	6 à 12 mois plus tard

POLITIQUES EUROPÉENNES ET INTERNATIONALES

Politique vaccinale au sein de l'UE

L'objectif de l'OMS dans la région européenne est la maîtrise des maladies évitables par la vaccination, notamment le tétanos néonatal, et la rougeole autochtone d'ici 2010. À cette date, tous les pays devraient avoir ramené l'incidence de la diphtérie au-dessous de 0,1 pour 100 000 habitants ; de la rubéole congénitale réduction de l'incidence à moins de 0,01 cas pour 100 000 naissances vivantes, de la coqueluche, des oreillons, des maladies invasives causées par l'*Haemophilus influenzae b* au-dessous de 1 pour 100 000 habitants. Il faudrait réduire d'au moins 80 % l'incidence des nouveaux porteurs chroniques de virus

de l'hépatite B en intégrant la vaccination contre l'hépatite B au programme de vaccination des enfants.

Programme élargi de vaccination

La situation est très différente dans les pays en développement où les structures socio-économiques et sanitaires sont insuffisantes, où les vaccinations ne sont souvent effectuées qu'à l'occasion de campagnes épidémiques. Le caractère endémique et l'insuffisance de l'infrastructure médicale imposent souvent des campagnes de vaccination de masse qui exigent la formation d'équipes mobiles dotées des moyens nécessaires.

L'OMS a lancé en 1974, conjointement avec l'Unicef, le programme élargi de vaccination (PEV) qui visait à *diminuer grâce à la vaccination, la morbidité et la mortalité dues à six maladies : le tétanos dans sa forme néonatale, la poliomyélite, la fièvre jaune, la rougeole, la coqueluche et la tuberculose*, dont la protection est assurée selon un calendrier spécifique.

Dans le cadre du PEV, les populations cibles sont d'une part les enfants de moins d'un an et, d'autre part, les femmes enceintes ou en âge d'avoir des enfants pour les protéger du tétanos néo-natal. Au début du programme, la plupart des pays ont élargi la population cible aux enfants âgés de moins de 4 ans.

En fonction des conditions épidémiologiques, deux vaccins ont été inclus dans ce calendrier : contre la fièvre jaune dans certains pays d'Afrique et d'Amérique du sud et contre l'hépatite B.

Du fait de l'importance épidémiologique de l'hépatite B, la vaccination contre cette maladie a fait l'objet depuis 1992 d'une recommandation par l'OMS pour l'immunisation de tous les nourrissons dès la naissance, en association avec le polio oral, le DTC et le BCG, dans les pays à forte endémie où le risque de contracter tôt la maladie est élevé avec un taux de portage de l'AgHBs supérieur ou égal à 8 % (tableau 4-5).

À la fin de l'année 1999, 81 % des enfants du monde, âgés de moins de 12 mois étaient vaccinés contre la tuberculose, 76 % ont eu trois doses de DTC, 78 % trois doses de polio, et 74 % le vaccin rougeole.

Le choix de l'âge de 9 mois pour la vaccination contre la rougeole est un compromis pour obtenir une efficacité raisonnable de la vaccination, avec un risque relativement faible de contracter la maladie avant la vaccination en raison de la présence des anticorps d'origine maternels.

Tableau 4-5. Schéma de vaccination de l'enfant de moins d'un an (PEV).

ÂGE	VACCINS	VACCIN HÉPATITE B	
		PLAN A	PLAN B
Naissance	BCG, VPO-0	HB 1 ²	
6 semaines	DTC 1, VPO-1, Hib 1	HB 2	HB 1
10 semaines	DTC 2, VPO-2, Hib 2	N/A	HB 2
14 semaines	DTC 3, VPO-3, Hib 3	HB 3	HB 3
9 mois	Rougeole, fièvre jaune ¹		

1. Dans les pays où la fièvre jaune est présente.

2. Le plan A est recommandé dans les pays où la transmission périnatale du virus de l'hépatite B est fréquente (Asie du sud-est). Le plan B peut être utilisé dans les pays où la transmission périnatale est moins fréquente (Afrique sub-saharienne).

Depuis 1988, tous les pays d'endémie poliomyélique sauf quatre ont organisé des journées nationales de vaccination. Des systèmes suffisamment sensibles pour la surveillance de la paralysie flasque aiguë, ont été mis sur pied dans de nombreux pays dont le but est d'évaluer la réduction de la circulation du virus polio et l'identification des réservoirs restants. En 1994, le continent américain était certifié indemne de poliomyélite ; en Europe aucun cas n'a été constaté ces trois dernières années. *En juin 2002, l'OMS déclare officiellement l'Europe exempte de toute poliomyélite.*

Le vaccin polio oral est le vaccin recommandé par l'OMS pour sa facilité d'emploi, son prix et son mode d'action. Il provoque à la fois une immunité sérique et une immunité intestinale locale, grâce à sa colonisation de l'intestin, et peut jouer un rôle dans l'arrêt de la diffusion d'une épidémie. Le virus est éliminé par les selles ; sa diffusion dans l'environnement permet la vaccination de l'entourage des personnes non vaccinées.

L'objectif de la vaccination poliomyélite est d'obtenir, d'une part, une protection individuelle pour chaque enfant, dont le but est l'élimination de la maladie et d'autre part, de déterminer une protection collective de toute la population, l'objectif étant l'éradication du virus sauvage responsable de la maladie.

Pour atteindre cet objectif, nous disposons de deux vaccins qui peuvent être utilisés séparément, simultanément ou l'un après l'autre : inactivés injectables ou vivants atténués oral.

Différentes stratégies de vaccinations sont proposées selon l'existence et la densité des structures de santé, la disponibilité des personnes formées, les moyens de transports et l'existence de moyens de conservation des

vaccins. La *stratégie du vaccin polio oral seul* suppose l'acceptation des cas de polio associés à la vaccination dans les pays développés où la poliomyélite est éradiquée. *L'utilisation d'un schéma mixte utilisant le vaccin polio inactivé et le vaccin oral* semble répondre aux deux objectifs de la vaccination contre la poliomyélite : la protection individuelle et l'éradication du virus sauvage. L'utilisation du vaccin polio oral en rappel ou en vaccination simultanée avec le vaccin inactivé, permet d'éliminer le virus sauvage.

Ne pas oublier de consigner sur une carte de vaccination :

- ▶ la date d'administration du vaccin seul ou associé ;
- ▶ le nom du laboratoire producteur ;
- ▶ le numéro du lot utilisé ;
- ▶ la date de validité du vaccin ;
- ▶ le mode d'administration du vaccin ;
- ▶ la date approximative de l'injection suivante ;
- ▶ demander aux parents de présenter cette carte à chaque consultation.

CALENDRIER VACCINAL 2009

Le nouveau calendrier vaccinal 2009 introduit de nouvelles recommandations sur les vaccinations contre l'hépatite A et B, les infections à papillomavirus humains (HPV) et les infections invasives à pneumocoque.

Vaccination contre l'hépatite A

La vaccination est étendue aux enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres au moins est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner. En présence d'un ou de plusieurs cas d'hépatite A confirmés, afin d'éviter une dissémination intra-familiale il est recommandé de vacciner le plus tôt possible sans examen sérologique préalable dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A.

Vaccination contre l'hépatite B

Le HCSP/CTV recommande que la vaccination contre l'hépatite B continue de s'appliquer en priorité à tous les nourrissons. Il est recommandé aussi que le rattrage

page de la vaccination contre l'hépatite B soit poursuivi chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. Tout enfant ou adolescent âgé de moins de 16 ans, non antérieurement vacciné, devrait se voir proposer la vaccination contre l'hépatite B à l'occasion d'une consultation médicale ou de prévention. Dans ce contexte, pour les adolescents de 11 à 15 ans révolus, un schéma simplifié à deux injections séparées de 6 mois peut être utilisé.

Vaccination contre les papillomavirus

Une recommandation particulière concerne les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination contre les HPV peut être proposée avant l'âge de 14 ans. Le HCSP/CTV recommande que ces sujets puissent bénéficier d'un suivi annuel des taux d'anticorps vaccinaux.

Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

Pour le vaccin conjugué heptavalent le schéma classique de vaccination (3 doses) a été remplacé par un schéma allégé comportant deux injections à deux mois d'intervalle (la première injection dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut être réalisé le même jour que la première dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons et en deux sites d'injections différents.

Pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de contracter une infection invasive à pneumocoque, un schéma comprenant 3 injections à un mois d'intervalle est maintenu (la première dose est administrée à l'âge de 2 mois), suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois.

Sont intégrés dans le calendrier vaccinal 2009, des tableaux synoptiques concernant les recommandations vaccinales pour les enfants et les adolescents, pour les adultes en dehors des vaccinations liées au risque professionnel, le calendrier de rattrapage pour les enfants à partir d'un an, les adolescents et les adultes jamais vaccinés ainsi que les recommandations en milieu professionnel à l'exclusion des vaccinations recommandées en population générale, pour les voyageurs ou pour les militaires (calendrier spécifique).

Bibliographie

- [1] Ajjan N. Vaccins et calendrier vaccinal. In : Aujard Y, éd. *Maladies infectieuses de l'enfant*. Éditions Pradel ; 1998. Chap. 17 : 591-605.
- [2] Antona D, Fonteneau L, Levy-Bruhl D. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire 2001-2004. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 6 : 45-7
- [3] Calendrier vaccinal 2008. Avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 129-38.
- [4] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008 à l'attention des professionnels de santé. *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 25-26 : 225-35.
- [5] Boëlle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons : incidence, hospitalization and mortality rates. *Épidemiol Infect* 2002 ; 129 : 599-606.
- [6] Bonmarin I, Parent Du Châtelet I, Levy-Bruhl D. La rougeole en France : Impact épidémiologique d'une couverture vaccinale sub-optimale. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 16 : 61-2.
- [7] Bonmarin I, Six C, Laurent E, et al. Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1999. Bilan de quatre années de surveillance. *Bull Épidemiol Hebd* 2001 ; 18 : 83-7.
- [8] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis relatif à la vaccination contre la varicelle. Séance du 19 mars 2004.
- [9] Guérin N, Lequellec-Nathan M, Rebière I, et al. Surveillance de la poliomyélite et des poliovirus en France. *Bull Épidemiol Hebd* 1997 ; 12 : 51-53.
- [10] Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations 2008. Paris : INPES ; 2008.
- [11] Organisation mondiale de la santé. Examen du programme élargi des vaccinations. *Rel Épidem Hebd* 1982 ; 57-385.

Sites et voies d'injection des vaccins

CHAPITRE 5

Généralités	49
Où injecter le vaccin ?	49
Conclusion	51

GÉNÉRALITÉS

Pendant longtemps, il a été admis en France que les injections vaccinales devaient être faites dans la région sus-scapulaire par voie sous-cutanée. Cet usage qui ne reposait, à notre connaissance, sur aucune étude vraiment contrôlée, avait pris forme de dogme.

Les vaccins adsorbés exposent, plus fréquemment que d'autres, à de fortes réactions locales pouvant évoluer, dans de rares cas il est vrai, vers l'abcédation. Les abcès stériles sont estimés de 1 pour 100 000 à 1 pour 166 000 doses de DTC [2]. Il est admis, par ailleurs, sans preuve formelle, que le risque est d'autant plus important que l'injection est plus superficielle ; l'injection intramusculaire semble atténuer cet inconvénient.

L'Académie américaine de pédiatrie [2] préconisait autrefois la vaccination par voie intramusculaire profonde, de préférence dans le quadrant supéro-externe de la fesse ou la partie externe de la cuisse.

Mais, tout récemment, certains auteurs déconseillaient la voie intramusculaire dans la fesse comme voie de routine d'administration des vaccins chez les nourrissons et les enfants. Le risque le plus important est une atteinte du nerf sciatique, surtout si l'injection est faite par inadvertance dans la partie centrale de la fesse ou à l'occasion d'une abcédation d'un nodule vaccinal. Le site du quadrant supéro-externe de la fesse doit être réservé uniquement aux injections d'une quantité importante d'un produit tel que les immunoglobulines.

OÙ INJECTER LE VACCIN ?

Mayer et Romain [14] ont attiré l'attention sur les accidents iatrogéniques type paralysie sciatique, consécutifs aux injections intrafessières chez l'enfant. Pour ces auteurs, l'injection intramusculaire est à proscrire non seulement chez le nouveau-né, mais aussi chez le jeune enfant et l'adolescent. Le risque reste prépondérant chez l'enfant de moins de 5 ans et un quart des enfants vaccinés sont âgés de plus de 10 ans. En règle générale, une seule injection, dans le quadrant supéro-externe de la fesse peut suffire à léser le sciatique mais, dans certains cas, c'est la répétition des injections qui augmente le risque de diffusion du produit injecté jusqu'au nerf. Cliniquement, une impotence fonctionnelle douloureuse du membre inférieur survient immédiatement ou dans les heures qui suivent l'injection.

L'évolution spontanée permet une récupération totale chez environ 40 % des enfants ; 40 % gardent des séquelles sans conséquence fonctionnelle, et 20 % gardent des séquelles invalidantes.

D'après le CDC [7], Fulginiti [11] et l'AAP [2], la zone de choix d'injection d'un vaccin se situe à la partie antéro-latérale supérieure de la cuisse chez les nourrissons, lors de la primo-vaccination, et dans le muscle deltoïde chez les enfants plus âgés et les adultes. La cuisse leur semble assez développée à cet âge pour assurer une injection intramusculaire satisfaisante.

Actuellement, il est recommandé d'administrer les vaccins adsorbés par voie intramusculaire (DT, Revaxis®, Repevax®, ROR Vax®, Infanrix Quinta®, Infanrix Hexa®, hépatite A et B, Gardasil® ainsi que d'autres) au niveau du deltoïde ou de la face antéro-

latérale de la cuisse ; l'aiguille est introduite perpendiculairement au plan cutané.

L'injection dans la fesse n'est pas recommandée même chez le nourrisson, car la masse musculaire est faible, le tissu graisseux est épais et l'aiguille est courte ; de ce fait l'injection est souvent intragrasseuse et non intramusculaire ce qui peut réduire l'efficacité de ces vaccins.

Cockshott [8] au Canada rapporte, d'après des clichés obtenus à l'aide d'un scanner, que 95 % des femmes et 85 % des hommes reçoivent le produit injecté dans la fesse, non pas dans le muscle proprement dit mais dans la graisse. Il pose ainsi le problème de la résorption et de l'efficacité du produit injecté.

Les vaccins non adsorbés, à virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle et fièvre jaune) ou inactivés (grippe, polio injectable) et les vaccins polysaccharidiques (*Haemophilus b*, pneumococcique, typhoïde Vi) peuvent être administrés par voies sous-cutanée ou intramusculaire.

Très peu d'études comparatives entre la voie sous-cutanée et la voie intramusculaire sont publiées dans la littérature. Elles portent le plus souvent sur la comparaison de la voie intramusculaire en fonction du site d'injection du vaccin : dans la fesse ou dans la partie antéro ou supéro-latérale de la cuisse.

Bousfield [6] étudiant l'efficacité du vaccin diphtérique adsorbé, note de meilleurs résultats lorsque le vaccin est administré par voie intramusculaire, mais il attire l'attention sur le fait que les nodules qui se constituent dans la profondeur du muscle après vaccination sont moins visibles que lorsqu'ils sont situés sous la peau après injection sous-cutanée.

Baeva et coll. [3] lors d'une étude comparative du vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux adsorbé ou non, administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, ne trouvent aucune différence significative en ce qui concerne les réactions locales ou générales ; en revanche, l'étude des anticorps post-vaccinaux montre une meilleure acquisition des agglutinines anticoquelucheuses lorsque le vaccin est injecté par voie sous-cutanée. Des résultats identiques ont été rapportés par Fillastre et Lévy [10], sur la meilleure efficacité sérologique du vaccin coquelucheux injecté par voie sous-cutanée. Ils notent dans leurs études, respectivement, 66 % et 60 % de séroconversion lorsque le vaccin est injecté par voie intramusculaire dans le deltoïde ou dans la fesse, contre 100 % lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée dans la fosse sous épineuse.

Ajjan et Triau [1] étudiant les réactions observées après vaccination antigrippale, en fonction du mode d'administration et du lieu d'injection chez des enfants et des sujets âgés vaccinés soit par voie sous-cutanée dans le deltoïde ou la fosse sous épineuse, soit par voie intramusculaire dans le quadrant supéro-externe de la fesse, notent des différences selon la voie et le lieu d'administration. Dans les deux groupes, l'inoculation au bras s'est avérée la plus réactogène sur le plan local, tandis que l'étude de la température a révélé que les trois modes d'administration ont la même influence.

Mark et coll. [13] lors d'une étude comparative du vaccin grippal à sous-unité administré en intra-musculaire ou en sous-cutané, observent moins de réactions lorsque le vaccin est injecté par voie intramusculaire, tandis qu'aucune différence du taux des anticorps post-vaccinal n'a été observée entre les deux groupes.

Profeta et coll. [15] trouvent, après vaccination grippale de 93 volontaires âgés de plus de soixante ans, un taux d'anticorps nettement plus élevé lorsque le vaccin est injecté, par voie IM dans le muscle deltoïde par rapport à l'injection dans la fesse.

Baraff et coll. [4] étudiant les réactions locales et générales après vaccination diphtérique-tétanique-coquelucheuse, administrée par voie intramusculaire dans la fesse, dans la partie antérieure moyenne ou latérale haute de la cuisse et dans la région deltoïdienne chez l'enfant plus âgé. Ils notent moins de réactions locales à type d'œdème ou de douleurs et moins d'hyperthermie lorsque le vaccin est administré par voie intramusculaire dans la fesse, par rapport à l'injection faite dans la région antérieure moyenne de la cuisse. En revanche, la somnolence et le cri persistant ont été plus fréquents après vaccination dans la fesse. Les réactions locales observées au niveau de la cuisse ont été attribuées par les parents à l'irritation due au frottement des couches.

Ipp et coll. [12] ont étudié, chez des enfants âgés de 18 mois, les réactions secondaires après vaccination diphtérique, tétanique, coquelucheuse et poliomyélitique, administrée par voie intramusculaire, soit dans la partie antéro-latérale de la cuisse avec une aiguille de 16 mm ou 25 mm, soit dans le deltoïde avec une aiguille de 16 mm. Ils notent moins de réactions locales chez les enfants, lorsque le vaccin est injecté dans la cuisse par rapport à l'injection dans le deltoïde. En revanche, le degré des douleurs et la diminution des mouvements des extrémités sont plus fréquents lorsque le vaccin est injecté dans la cuisse. L'augmentation de la longueur de l'aiguille de 16 à 25 mm réduit, de

façon significative, les réactions locales à type de douleur et d'œdème mais sans influence sur les réactions générales. Par ailleurs, une claudication a été observée chez les deux tiers des enfants, quelle que soit la longueur de l'aiguille, lorsque le vaccin est injecté dans la fesse.

Bergeson et coll. [5] notent, eux aussi, moins de réactions sévères et de douleurs lorsque le vaccin est injecté dans le muscle deltoïde, par rapport à l'injection dans la cuisse. Les contractures musculaires sont aussi plus fréquentes lorsque le vaccin est injecté dans la cuisse. Ils déconseillent, par ailleurs, l'injection du vaccin dans le muscle triceps, afin d'éviter une atteinte du nerf radial ou brachial. D'après ces auteurs, l'injection dans la cuisse peut être plus facilement observée par l'enfant, et peut occasionner chez lui plus d'appréhension et de peur, d'où l'intérêt de vacciner au bras dès le premier rappel.

Deux études ont montré que le vaccin contre l'hépatite B serait plus efficace lorsqu'il est injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne, par rapport à l'injection dans la fesse [14, 18].

Fessard et coll. [9] observent de meilleurs résultats après vaccination contre l'hépatite B, lorsque le vaccin est injecté dans le deltoïde par rapport à l'injection dans la fesse. La voie intradermique, avec des doses dix fois moins élevées, donne des résultats comparables à ceux obtenus après vaccination dans le deltoïde.

Rothstein et coll. [15] lors d'une étude comparative de deux vaccins combinés diphtérique et tétanique avec le vaccin coquelucheux acellulaire bivalent, administrés à des enfants japonais par voie sous-cutanée et à des enfants américains par voie intramusculaire ou sous-cutanée, ne trouvent pas de différence en ce qui concerne l'immunogénicité du vaccin acellulaire injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée, mais la fièvre était nettement inférieure lorsque le vaccin était injecté par voie intramusculaire.

Ruben et coll. [17] ont étudié l'innocuité et la tolérance du vaccin méningo ACYW135, administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée chez 141 sujets bien portants, avec une moyenne d'âge respective de 21,9 ans et 20,6 ans. Au total, 133 d'entre eux ont pu être contrôlés dont 67 ont reçu le vaccin en intramusculaire et 66 en sous-cutanée. Le vaccin a été bien toléré dans les deux groupes, mais le pourcentage des sujets ayant présenté un érythème local était plus important chez ceux vaccinés par voie sous-cutanée (31,9 % versus 11,4 %). Les réactions générales observées étaient

comparables dans les deux groupes. Aucune différence du taux des anticorps post-vaccinaux n'a été observée entre les deux groupes.

Recommandée autrefois pour les injections de quantités importantes de vaccin, comme il était d'usage pour le vaccin antirabique, l'injection des vaccins au niveau de la ceinture abdominale n'est plus d'usage actuellement.

Quoi qu'il en soit, des abcès stériles, des hématomes, des nécroses tissulaires, une hyperpigmentation cutanée, une atrophie locale au point d'injection, des cicatrices chéloïdiennes sont des complications exceptionnelles, qui peuvent cependant survenir indépendamment du matériel utilisé, du vaccin administré, du mode et du site d'injection ainsi que de l'opérateur.

CONCLUSION

En conclusion, après avoir prescrit la vaccination dans la fesse, les praticiens français ainsi que les Américains déconseillent ce site et donnent la préférence à l'injection dans la partie antéro-latérale haute de la cuisse pour la primo-vaccination chez le nourrisson et la région deltoïdienne à partir de 18 mois. Le point d'injection recommandé dans le deltoïde se situe à égale distance entre l'acromion et la tubérosité deltoïdienne chez l'enfant et à 5 cm en dessous de l'acromion sur la face externe du muscle chez l'adulte. La technique d'injection est un élément important pour s'assurer de la qualité des injections. Pour l'injection par voie sous-cutanée, l'aiguille est inclinée à 45 degrés par rapport au plan cutané pincé entre deux doigts. Pour une injection par voie intra-musculaire, l'aiguille doit être perpendiculaire à celui-ci. Enfin, la difficulté technique de réalisation des injections intradermiques fait que cette voie n'est couramment utilisée que pour le BCG et plus rarement contre l'hépatite B et la rage. Le tableau 5-1 récapitule les voies d'injection des vaccins recommandés.

Chez l'enfant, les injections intrafessières doivent être proscrites. Et les injections intramusculaires sont formellement contre-indiquées chez les hémophiles et les personnes atteintes de troubles de la coagulation sanguine.

Tableau 5-1. Voies d'injection des vaccins recommandés.

VACCINS	TYPE	VOIE D'INJECTION
BCG	Bactérien vivant atténué	ID
DT adsorbé	Anatoxine adsorbé	SC ou IM
DTC	Anatoxine bactérien inactivé et adsorbé	IM
DTCP	Anatoxine bactérien et viral inactivé adsorbé	IM
DTCP	Anatoxine bactérien et viral inactivé non adsorbé	IM
Fièvre jaune	Viral vivant atténué	SC
Grippe	Viral inactivé	IM
HA	Viral inactivé et adsorbé	IM
HB	Viral inactivé et adsorbé	IM
Hib combiné à DTC ou combiné à DTCP	PS, anatoxine, et bactérien inactivé, adsorbé	IM
Hib	PS conjugué	SC ou IM
Méningocoque AC	PS	SC ou IM
Méningocoque C	PS conjugué	IM ou SC
Oreillons	Viral vivant atténué	SC
Pneumocoque 23 valences	PS	SC ou IM
Pneumocoque 7 valences	PS conjugué	IM ou SC
Polio inactivé	Viral inactivé	SC
Polio oral	Viral vivant atténué	Oral
Rougeole	Viral vivant atténué	SC
Rubéole	Viral vivant atténué	SC
ROR	Viral vivant atténué	SC
Tétanos	Anatoxine, adsorbé	IM
Typhoïde Vi	PS	SC ou IM
Varicelle	Viral vivant atténué	SC

Bibliographie

- [1] Ajjan N, Triau R. Réactions cliniques observées après vaccination antigrippale en fonction du mode d'administration et du site de l'injection. *Document Mérieux* ; 1972.
- [2] American academy of pediatrics. Report of the committee on infectious diseases. Site and route of immunization. Red book Elk Grove Village 1991 ; 13-14.
- [3] Baeva EA, Klimovitschkayav E. Subcutaneous and intramuscular with pertussis-diphtheria-tetanus sorbed pertussis-diphtheria-tetanus and sorbed diphtheria-tetanus vaccines. *Zurnal Mikrob Epidem Immunol* 1966 ; 43 : 59.
- [4] Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD. DTP-associated reactions, an analysis by injection site, manufacturer, prior reactions and dose. *Pediatrics* 1984 ; 73 : 37-42.
- [5] Bergeson PS, Singer SA, Kaplan AM. Immunization in deltoid region. [Letter to the Editor]. *Pediatrics* 1990 ; 85 : 134-5.
- [6] Bousfield G. The determination of the optimal amount of mineral carrier for humann diphtheria prophylaxis. In : Holt L HeinemannW. *Developments in diphtheria prophylaxis*. London : Medical Books ; 1950.
- [7] Centers for disease control. General recommendations on immunization. *Morb Mort Wkly Rep* 2002 ; 51 : 1-36.
- [8] Cockshott WT, Thompson GT, Howlett LJ, et al. Intramuscular or intralipomatous injections. *N England J Med* 1982 ; 307 : 356-8.
- [9] Fessard C, Riche O, Cohen JHM. Intramuscular versus subcutaneous injection for hepatitis B vaccine [Letters]. *Vaccine* 1988 ; 6 : 469.
- [10] Fillastre C, Levy M. *Influence du lieu d'injection après vaccination DTCoq* [communication personnelle]. Centre International de l'Enfance 1974.
- [11] Fulginiti VA. *Immunization in clinical practice*. Philadelphia : JB Lippincott Company ; 1982.
- [12] Ipp MM, Gold R, Goldbach M, et al. Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis, polio vaccination at 18 months of age, effect of injection site and needle length. *Pediatrics* 1989 ; 83 : 679-82.
- [13] Mark A, Carlsson RM, Granström M. Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine* 1999 ; 17 : 2067-72.
- [14] Mayer M, Romain O. Paralysie sciatique après injection intrafessière chez l'enfant : un risque toujours d'actualité. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 : 321-3.

- [15] Profeta ML, Pettanati C, Pregliasco F. Administration of influenza virus vaccine in the gluteal area and in deltoid muscle in the elderly. [Letters to the Editor]. Milano : *Igiene Moderna* ; 1991 ; 96 : 840-2.
- [16] Rohstein EP, Kamiya H, Nii R, *et al.* Comparison of diphtheria-tetanus two components and acellular pertussis vaccines in United States and Japanese infants at 2, 4 and 6 months of age. *Pediatrics* 1996 ; 97 : 236-42.
- [17] Ruben FL, Froeschle JE, Meschievitz C, *et al.* Choosing route of administration of quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine intramuscularly versus subcutaneous. *CID* 2001 ; 32 : 170-2.
- [18] Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock. *Morb Mort Wkly Rep* 1985 ; 34 : 105-8.

Associations vaccinales

CHAPITRE 6

Associations combinées ou simultanées	55
Association vaccin <i>Haemophilus influenzae b</i> et coqueluche acellulaire	56
Associations vaccins et immunoglobulines	56
Efficacité des associations vaccinales	57
Associations recommandées	57

Un vaccin idéal peut être défini comme un vaccin hautement antigénique, totalement efficace en une seule injection, n'occasionnant aucune réaction secondaire et déterminant une immunité post-vaccinale solide et durable, tout au long de la vie, chez 100 % des sujets vaccinés.

Le « vaccin idéal », ainsi défini, est loin d'être acquis. Pour être efficaces, la plupart des vaccins – sauf certains vaccins viraux à virus vivants atténués – nécessitent plusieurs injections et plusieurs rappels pour déterminer une protection durable.

Aussi, afin de simplifier le calendrier de vaccinations, il est particulièrement intéressant d'associer les vaccins, *c'est-à-dire de vacciner en seule fois le maximum de sujets contre le maximum de maladies.*

Pour simplifier, on peut distinguer trois possibilités en matière d'associations vaccinales :

- un vaccin inactivé peut être associé à d'autres vaccins inactivés, vivants atténués ou polysaccharidiques ;
- un vaccin vivant atténué peut être associé à d'autres vaccins vivants, de façon simultanée le même jour, sinon un intervalle d'un mois entre les deux vaccins doit être respecté ;
- l'association combinée de différents vaccins ne peut être réalisée qu'après étude démontrant l'innocuité et l'efficacité d'une telle combinaison.

Actuellement, aucune publication ne fait état d'une augmentation des réactions vaccinales lors des différentes associations utilisées couramment ou à titre expérimental.

ASSOCIATIONS COMBINÉES OU SIMULTANÉES

Traditionnellement en matière d'association vaccinale, on distingue deux types de vaccinations : les vaccinations combinées et les vaccinations simultanées.

Les vaccinations combinées

Les vaccins sont mélangés d'avance ou au moment de l'emploi dans la même seringue et sont inoculés en un seul point de l'organisme. La grande innovation récente est le remplacement du vaccin coquelucheux à germes entiers par le vaccin coquelucheux acellulaire et son introduction dans le calendrier des vaccinations. La valence coqueluche acellulaire a permis d'améliorer significativement la tolérance et de réaliser des rappels tardifs, avec une protection comparable à celle conférée par le vaccin à germes entiers.

Les combinaisons les plus couramment utilisées sont :

- le vaccin triple diphtérique-tétanique-coquelucheux ;
- le vaccin quadruple diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique inactivé injectable ;
- le vaccin pentavalent diphtérique-tétanique-coquelucheux-acellulaire, poliomyélitique injectable, contre l'*Haemophilus influenzae b* ;
- le vaccin hexavalent : il contient, en plus du vaccin pentavalent ; le vaccin contre l'hépatite B permettant en une seule injection par séance de protéger le nourrisson contre six maladies et d'améliorer la couver-

ture vaccinale contre l'hépatite B – estimée à moins de 30 %.

- le DTCaP (Repevax®) : cette nouvelle association vaccinale contient le vaccin diphtérique à dose réduite, le vaccin tétanique, le vaccin coquelucheux acellulaire et le vaccin poliomyélitique inactivé. Cette association est indiquée pour les injections de rappel dès l'âge de 6 ans.

En France, et dans la plupart des pays européens, les combinaisons vaccinales permettent de réduire les 39 immunisations recommandées dans les deux premières années de vie à seulement neuf injections.

Les vaccinations simultanées

Ces vaccins sont administrés en des points différents de l'organisme ou par des voies différentes (intradermique, intramusculaire, ou sous-cutanée).

ASSOCIATION VACCIN *HAEMOPHILUS INFLUENZAE B* ET COQUELUCHE ACELLULAIRE

La combinaison au sein d'une même préparation vaccinale du vaccin coquelucheux acellulaire et contre l'*Haemophilus influenzae* de type b, a soulevé la possibilité d'interaction entre ces deux vaccins, avec une diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin Hib après primo-vaccination et après rappel avec un taux d'anticorps plus bas, par rapport aux résultats observés après vaccination simultanée Hib et autres vaccins [6, 10].

Les résultats des études publiées récemment, n'ont pas montré une diminution de l'immunogénicité du vaccin Hib combiné avec le vaccin coquelucheux acellulaire. En effet en se basant sur l'étude du taux des anticorps anti-Hib après primo-vaccination combinée du Hib avec un vaccin coquelucheux à germes entiers ou acellulaire a montré un taux d'anticorps inférieur mais protecteur. Après primo-vaccination la moyenne géométrique du taux des anticorps anti-Hib observé décline jusqu'au premier rappel, mais en fonction de l'étude entre 7 et 50 % présentent encore un taux d'anticorps anti-Hib supérieur à 1 µg/ml taux comparable à celui observé après vaccination combinée avec un vaccin coquelucheux à germes entiers. Après rappel, une augmentation du taux des anticorps anti-PRP, est observée chez 97 à 100 % des vaccinés, avec une

moyenne géométrique supérieure à 1 µg/ml que le vaccin Hib soit combiné ou administré simultanément avec les autres vaccins, témoignant de la persistance d'une mémoire immunitaire [4, 6, 8, 9, 10, 12, 15].

Rennels et coll. [11] ont observé une diminution significative du taux des anticorps anti-PRP chez les enfants ayant reçu deux ou trois doses de vaccin poliomyélitique inactivé combiné avec le vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et Hib en comparaison aux résultats observés avec le vaccin oral ou lorsque le vaccin *Haemophilus* est administré en simultané avec les autres vaccins, tandis que Daum et coll. [4] ne trouvent pas de différence dans leur étude.

ASSOCIATIONS VACCINS ET IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines sont parfois utilisées en thérapeutique préventive ou curative. Elles pourraient dans certains cas, inhiber l'installation d'une immunité active si l'on injectait un vaccin dans les jours qui suivent leur administration.

L'apparition de l'immunité après vaccination par vaccins à virus vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle), est surtout conditionnée par une répllication considérable des virus vaccinaux dans l'organisme. Ainsi la multiplication virale serait arrêtée par l'administration d'immunoglobulines. Pour vacciner correctement, il convient d'attendre au moins six semaines, de préférence trois mois, après gammaphylaxie. Des études préliminaires ont montré l'absence d'interférence entre l'administration d'immunoglobulines et les vaccins poliomyélitique oral et amaril [1, 2, 3].

Si l'intervalle entre l'administration d'un vaccin vivant atténué et l'injection d'immunoglobulines est inférieur à quatorze jours, il faut revacciner au bout de trois mois. Si l'intervalle est supérieur à quatorze jours, il n'est pas nécessaire de revacciner.

En cas de contact avec un malade, le vaccin vivant atténué peut être injecté en même temps que les immunoglobulines. Cependant, il faut savoir que l'immunité vaccinale peut être compromise. Une revaccination doit être faite trois mois plus tard, sauf si un contrôle sérologique post-vaccinal révèle une séroconversion [1, 2, 3].

À l'inverse les immunoglobulines ne semblent pas freiner la réponse vaccinale après immunisation par vaccins préparés à partir de micro-organismes tués (DTC à germes entiers ou acellulaire, DTCP, tétanos, rage, hépatite B et A, etc.), ou après vaccination polysaccharidique (Hib, méningocoque et pneumocoque).

Il est à noter que l'administration d'immunoglobulines n'entraîne pas de modification du taux des anticorps décelables dans le sérum et n'influence pas les tests sérologiques qui restent valables pour faire la preuve d'une infection intercurrente.

EFFICACITÉ DES ASSOCIATIONS VACCINALES

Pour qu'une association vaccinale soit valable, elle doit être efficace et inoffensive.

Efficace

La réponse immunitaire de chaque composante doit être au moins égale à celle du vaccin administré seul. Dans certains cas, il peut y avoir synergie antigénique et les résultats sont meilleurs que lorsque les vaccins sont injectés séparément. Parfois au contraire, il y a concurrence antigénique ; on note alors une inhibition ou un amoindrissement de la réponse en anticorps pour un ou plusieurs antigènes et l'association n'est pas valable. La preuve de l'efficacité d'une association vaccinale peut être estimée par la production d'anticorps spécifiques vis-à-vis de chaque composante et par une protection significative en cas d'exposition à la maladie ou lors de la survenue d'une épidémie. Les recommandations finales tiennent compte de ces considérations ainsi que des résultats des essais effectués sur le terrain, démontrant l'efficacité ou l'échec des associations ainsi établies.

Inoffensive

Le fait d'associer les vaccins ne doit ni intensifier les réactions vaccinales, locales ou générales propres aux vaccins, ni déterminer un type nouveau de réactions vaccinales. Actuellement, aucune publication ne fait état d'une augmentation des réactions vaccinales lors des différentes associations utilisées couramment ou à titre expérimental. En fait, si cela était, l'association ne sera pas acceptée.

Au total, les associations vaccinales ont l'avantage de diminuer le nombre des injections, de simplifier le calendrier des vaccinations, d'augmenter la couverture vaccinale (d'où un meilleur contrôle des maladies), et enfin, de diminuer le coût logistique (transport, chaîne du froid, formalités administratives, utilisation de moins de flacons, de seringues, d'aiguilles, etc.).

ASSOCIATIONS RECOMMANDÉES

De nombreuses associations vaccinales, révélées inoffensives et efficaces, sont, depuis longtemps, entrées dans la pratique courante, aussi bien aux États-Unis qu'en Europe, et permettent ainsi de simplifier le calendrier des vaccinations et de l'adapter aux conditions épidémiologiques du pays.

La liste des associations recommandées et reconnues s'allonge de jour en jour. Certaines sont utilisées aussi bien aux États-Unis qu'en Europe depuis plusieurs années ; tandis que d'autres, pour des raisons épidémiologiques, ne sont utilisées que dans les pays en développement. Le tableau 6-1 présente les associations vaccinales les plus courantes en France et en Europe.

Tableau 6-1. Associations de vaccins utilisées en France et dans certains pays européens.

Diphtérie + Tétanos
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche*
Diphtérie + Tétanos + Polio inactivé
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche* + Polio oral Sabin
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + Polio inactivé
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche acellulaire + Polio inactivé
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche + <i>Haemophilus influenzae</i> b
Diphtérie + Tétanos + Coqueluche acellulaire + Polio inactivé + <i>Haemophilus</i> b (PRP-T) + HB
Hépatite A + Hépatite B
Hépatite A + Typhoïde Vi
Méningocoque A + C
Rougeole + Rubéole + Oreillons
Tétanos + Grippe

* acellulaire ou à germes entiers

Certaines ne sont recommandées que dans certains cas (tableau 6-2).

Au contraire, d'autres associations sont *formellement déconseillées* en raison de la concurrence antigénique, généralement au détriment du vaccin viral associé au vaccin bactérien.

Tableau 6-2. Associations compatibles à utiliser dans certains cas.

BCG + DTC + Polio injectable	Fièvre jaune + Typhoïde Vi
BCG + DTC + Polio oral	Hib + Méningocoque A + C + Pneumocoque 14
BCG + Fièvre jaune	Rougeole + HB
BCG + HB	Rougeole-rubéole-oreillons + Varicelle
BCG + Polio inactivé	Tétanos + Pneumocoque A + C
DTC + Fièvre jaune	Tétanos + Rage
DTC + HB	Typhoïde Vi + Méningocoque A + C
DTC + Polio inactivé + HB	Typhoïde Vi + Tétanos — Polio
DTC + Rougeole + Fièvre jaune + polio oral	Pneumocoque + Grippe
DTCaP + Méningo A + C	Pneumocoque conjugué 7 valents + vaccin hexavalent
Fièvre jaune + HB	Rage + Typhoïde Vi
Fièvre jaune + Méningocoque A + C	Rougeole + Méningocoque A + C
Fièvre jaune + Rougeole	

Bibliographie

- [1] ACIP. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices. *MMWR* 2002 ; 51 : 1-36.
- [2] ACIP. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices. Update : vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. *MMWR* 1996 ; 45 : n° RR-12.
- [3] Ajjan N. Present status of vaccinal association. In 1st Forum International sobre associação de vacinas. 3-4 Dezembro 1990 ; Fiocruz. 75-85.
- [4] Daum RS, Zenko CE, Given GZ, *et al.* Absence of a significant interaction between a Haemophilus influenzae conjugate vaccine combined with a diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine in the same syringe and inactivated polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 710-17.
- [5] Destefano F, Goodman RA, Noble G. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccine. *JAMA* 1982 ; 247 : 2551-4.
- [6] Eskola J, Ward J, Dagan R, *et al.* combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999 ; 354 : 2063-8.
- [7] Honkanen PO, Keistinen T, Kivela SL. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 205-8.
- [8] Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, *et al.* Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parental combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two, four, and six months-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 294-304.
- [9] Lee CY, Thipphawong J, Barreto L, *et al.* An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis-diphtheria, and tetanus toxoid vaccine when combined with a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 25-30.
- [10] Pichichero M, Voloshen T, Passador S. Kinetics of booster response to Haemophilus influenzae type b conjugate after combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis Haemophilus influenzae type b vaccination in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999 ; 18 : 1106-8.
- [11] Rennels MB, Englund JA, Bernstein DI. Diminution of the anti-polyribosylribitol phosphate response to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 417-23.
- [12] Schmitt HJ, Kauf M, Ortiz E, *et al.* Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccine given as either separate or mixed injections. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 291-5.
- [13] Watson BM, Laufer DS, Kutter BJ, *et al.* Safety and immunogenicity of combined life attenuated measles, mumps, rubella and varicella vaccine “MMR” in healthy children. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 731-4.
- [14] White CJ, Stinson, Stehle B, *et al.* Measles, mumps, rubella and varicella combination vaccine : safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 925-31.
- [15] Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A, *et al.* Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell memory in the 1st year of life ; plain Haemophilus influenzae type b-PRP boosters children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTPa-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 18-24.

Conservation des vaccins et chaîne de froid

CHAPITRE 7

Structure d'une chaîne de froid	59
Logistique d'une chaîne de froid	60
Thermosensibilité des vaccins	61

Pour que les vaccins soient efficaces, il faut qu'ils conservent leur activité depuis le moment de leur fabrication jusqu'à celui de leur utilisation. Un vaccin qui n'est pas conservé dans des bonnes conditions, au frais, ne protège pas les enfants de la maladie contre laquelle on vaccine.

Les vaccins sont vulnérables, certains d'entre eux contiennent des organismes vivants, qui doivent être maintenus à une température adéquate, tandis que d'autres sont détruits à une température trop basse. *Les vaccins doivent être rigoureusement conservés entre + 2 °C et + 8 °C.*

De multiples facteurs interviennent dans la dénaturation des vaccins : les modifications du pH, la lumière, mais ce sont surtout la thermosensibilité des vaccins et la modification de la température de conservation qui posent le problème essentiel le plus difficile à résoudre.

La chaîne de froid, grâce à laquelle les vaccins conservent leur activité, n'est pas seulement une succession de dépôts et de réceptacles réfrigérés, de boîtes isothermes et de glacières portatives mais comporte aussi des étapes intermédiaires assurées par les transporteurs, les administrateurs de programmes, les magasiniers et les vaccinateurs.

STRUCTURE D'UNE CHAÎNE DE FROID

La chaîne de froid se compose de deux parties complémentaires :

- la *chaîne fixe* représentée par le réfrigérateur ;
- la *chaîne mobile* représentée par les boîtes isothermes et les glacières.

Réfrigérateur

Pour que le réfrigérateur fonctionne correctement, il faut le placer dans la partie appropriée de la pièce, à l'abri du soleil, en laissant un espace entre l'arrière du réfrigérateur et le mur pour permettre à la chaleur de se disperser.

Si le réfrigérateur fonctionne au pétrole ou au gaz – dans les pays sans électricité par exemple – il faut le placer à l'abri des courants d'air et s'assurer que l'alimentation en gaz ou en pétrole est constante.

Quelques règles sont à respecter pour employer correctement un réfrigérateur :

- dans le compartiment congélateur, des accumulateurs de froid seront placés pour aider à tenir les vaccins au frais en cas de panne ainsi que pour garnir les glacières ;
- en disposant les vaccins, il faut laisser des vides entre les boîtes, en les séparant des solvants, afin que l'air puisse circuler et maintenir les vaccins à une température constante ;
- les étagères seront remplies avec des bouteilles en plastique remplies d'eau formant ainsi un volant de froid de sécurité en cas de panne ;
- la température du réfrigérateur sera vérifiée une ou deux fois par jour grâce à un thermomètre et notée sur une courbe, doit être placée au centre du compartiment de conservation, avec enregistrement si possible des températures maximales et minimales ;
- le début et la durée d'une panne seront scrupuleusement notés ainsi que les mesures prises pour protéger les vaccins ;

- il ne faut rien placer dans les portes et ne conserver ni nourriture, ni boisson dans un réfrigérateur destiné aux vaccins ;
- le dégivrage sera effectué chaque fois qu’il y a une couche de glace de quelques millimètres (maximum cinq), sur le compartiment congélateur. Au moment du dégivrage, les vaccins seront mis temporairement dans des boîtes isothermes.

Boîtes isothermes

Les boîtes isothermes sont employées dans de nombreuses parties du monde. Elles permettent de transporter pendant plusieurs jours de grandes quantités de vaccins vers les antennes de terrain, et de les garder au froid pendant le transport, au moment du dégivrage et en cas de panne de réfrigérateur. Elles doivent être bien isolées, solides et étanches

Pour mieux conserver les vaccins, on dispose des *accumulateurs de froid entre les boîtes de vaccins et les parois de la boîte isotherme*. Par ailleurs, on place du papier entre les accumulateurs de froid et les boîtes de vaccins pour empêcher la congélation des vaccins inactivés surtout adsorbés.

Les mêmes précautions doivent être prises pour les *glacières portatives* qui permettent de transporter de petite quantité de vaccins, en voiture, au centre sanitaire ou pour emporter des vaccins pour une journée, à l’occasion d’une séance de vaccination dans une école, une entreprise, etc. On peut augmenter la durée du maintien du froid dans une glacière portative en la tenant à l’ombre et en renouvelant régulièrement la glace.

Mais la chaîne de froid n’est pas seulement un problème matériel, elle est aussi un problème de personnel qui assure le stockage et le transport des vaccins dans de bonnes conditions. L’importance du personnel qui fait fonctionner la chaîne du froid est capitale ; même avec le meilleur matériel de réfrigération et les meilleurs moyens de transport, la chaîne du froid perdra toute efficacité si le personnel ne s’occupe pas correctement des vaccins.

LOGISTIQUE D’UNE CHAÎNE DE FROID

Il y a cinq étapes dans l’élaboration d’une logistique de la chaîne de froid.

1^{re} étape : choix d’une stratégie de livraison des vaccins aux services de santé

Celle-ci peut être *fixe* – avec un matériel et un personnel permanent — ou *avancée* – dans ce cas, le personnel peut être amené à se rendre à des centres annexes, nécessitant ainsi des frais de déplacement et du matériel frigorifique supplémentaires. Enfin elle peut être *mobile*, faisant appel au personnel d’un bureau régional qui se déplace vers les secteurs qui ne disposent d’aucun moyen de réfrigération.

2^e étape : choix d’un site de stockage

Pour choisir le site de stockage des vaccins, il faut tenir compte, non seulement de la source d’énergie dont on dispose (électricité, gaz ou pétrole), mais aussi des moyens d’entretien disponibles et du personnel qui s’occupera du dépôt.

3^e étape : choix de la méthode de distribution des vaccins

Avec des stocks réduits, les vaccins risquent moins d’être endommagés à la suite d’une panne de réfrigérateur. Une distribution plus fréquente permet de diminuer le risque de péremption des vaccins. L’approvisionnement en vaccins peut se faire directement au centre de stockage ou peut être livré dans les centres disposant de moyens de conservation. Le rythme de distribution dépend de la distance à parcourir et des moyens de transport disponibles.

4^e étape : calcul de la capacité de dépôt

Il est basé sur la fréquence des distributions, sur le nombre de doses de vaccins utilisées pendant une période déterminée, sur l’importance du stock de réserve et celle du matériel frigorifique.

5^e étape : choix du matériel nécessaire

Cela peut être des réfrigérateurs adaptés aux circonstances et à l’énergie disponible (électricité, gaz ou pétrole), boîtes isothermes, accumulateurs de froid

seront choisis en fonction du volume des vaccins à conserver et à transporter.

THERMOSENSIBILITÉ DES VACCINS

D'après différentes études de l'OMS concernant la stabilité des vaccins [1, 2, 3, 4, 5], il ressort que les anatoxines tétanique et diphtérique sont les plus stables, suivies par le vaccin coquelucheux associé au vaccin diphtérie-tétanos, puis par le vaccin poliomyélitique inactivé, le BCG lyophilisé, le vaccin rougeoleux et poliomyélitique vivant.

Certains vaccins peuvent être congelés lors de leur stockage ; il s'agit essentiellement des vaccins vivants atténués (polio oral, fièvre jaune, rubéole, oreillons, rougeole) mais parfois leur conditionnement unitaire avec le solvant contre-indique leur congélation : l'ampoule de solvant risque d'éclater lors de la congélation. D'autres, par contre, ne doivent en aucune façon, être congelées ; il s'agit des vaccins inactivés, surtout adsorbés.

D'après l'OMS [2], il s'avère que *la congélation des vaccins adsorbés peut diminuer leur activité et contre-indiquer formellement leur utilisation*. Par ailleurs, les vaccins adsorbés congelés présentent des particules granuleuses ou floconneuses à la décongélation ; lorsqu'ils sont secoués, ils sédimentent dans les 30 secondes en formant un dépôt surmonté d'une colonne de liquide clair, indiquant que le vaccin a été congelé, alors qu'un vaccin non congelé secoué reste opalescent.

En outre, l'exposition répétée à des températures élevées d'un vaccin exerce un effet néfaste cumulatif sur son activité.

Entre 1981 et 1992, des pastilles de contrôle du vaccin (PCV), ont été introduites à l'essai dans 19 pays. Plus de 170 agents de santé ont été interviewés et ont participé à des débats axés sur la conception de ces pastilles et leur utilisation. Depuis janvier 1996, les flacons de vaccin poliomyélitique oral (VPO) fournis par l'UNICEF [6] sont systématiquement équipés d'une PCV. Celles-ci, permettent d'identifier les secteurs dans lesquels la chaîne du froid est insuffisante et indique les mesures à prendre en vue de renforcer là où c'est nécessaire. Elles permettent par ailleurs, aux agents de santé de décider si le vaccin doit être utilisé [6].

La congélation d'un vaccin adsorbé est une contre-indication absolue à son utilisation ultérieure.

Sous l'effet de la congélation, le gel d'alumine perd sa structure colloïdale et se divise en parties cristallines pouvant provoquer des abcès aseptiques aux points d'injection et rendre le vaccin inefficace.

La présence de particules granuleuses ou floconneuses dans le vaccin, ou la formation d'un dépôt surmonté d'une colonne de liquide clair lorsqu'il est secoué, indique que le vaccin a été congelé : dans ce cas, il ne faut pas l'utiliser.

Trois facteurs sont indispensables pour conserver convenablement les vaccins :

- ▶ assurer une distribution efficace ;
- ▶ garder les vaccins au froid ;
- ▶ entretenir convenablement le matériel de réfrigération.

Bibliographie

- [1] Newsletters handling damage vaccine. *EPI Newsletter* 1993 ; 15 : 5.
- [2] Organisation mondiale de la santé. Programme élargi de vaccination. Effets de la congélation sur l'aspect, l'activité et la toxicité des vaccins DTCoq adsorbés et non adsorbés. *Relev Épidémiol Hebd* 1980 ; 55 : 385.
- [3] Organisation mondiale de la santé. Programme élargi de vaccination. Stabilité des vaccins. *Relev Épidémiol Hebd* 1990 ; 30 : 233.
- [4] Organisation mondiale de la santé. Programme élargi de vaccination. Thermostabilité des vaccins. *Relev Épidémiol Hebd* 1980 ; 55 : 252.
- [5] Organisation mondiale de la santé. Programme élargi de vaccination. Stabilité du vaccin antirougeoleux lyophilisé. *Relev Épidémiol Hebd* 1981 ; 56 : 177.
- [6] UNICEF. Programme élargi de vaccination. La chaîne du froid. Fiches signalétiques d'articles. New York (USA), UNICEF 1981 (Technical information). WHO. Improving the cold chain. EPI/GAG/89/WP 11. 12 th Meeting 16-20 october 1989] Tokyo, Japan.

Contre-indications des vaccinations

CHAPITRE 8

Législation actuelle	63
Vaccinations et sida	63

La crainte de réactions vaccinales entraîne souvent, de la part des pédiatres et médecins praticiens, une attitude d'abstention qui ne semble pas toujours être justifiée. Des contre-indications excessives peuvent freiner la couverture vaccinale et risquent de faire échouer les programmes de vaccination.

Les indications et contre-indications des vaccinations sont maintenant bien codifiées à partir de données expérimentales précises et nombreuses. Les purifications de plus en plus poussées des vaccins ainsi que leur concentration ont diminué considérablement les risques vaccinaux. Il importe donc de ne pas multiplier les contre-indications qui étaient autrefois basées sur des considérations théoriques plutôt que réelles ou pratiques.

Afin d'augmenter la couverture vaccinale dans les pays en voie de développement, l'OMS, dans le cadre du Programme élargi de vaccination, a récemment allégé les contre-indications vaccinales en recommandant l'immunisation des enfants malades ou atteints de malnutrition.

LÉGISLATION ACTUELLE

En France, la circulaire n° 97-267 du 8 avril 1997 a annulé la circulaire n° 706 du 27 décembre 1985 relative aux contre-indications vaccinales, en raison de la mise sur le marché de nouveaux vaccins depuis 1985.

L'arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin tuberculeux BCG et aux tests tuberculins précise les contre-indications de la vaccination par le BCG. Elles peuvent être soit définitives, soit temporaires :

- contre-indications définitives : déficits immunitaires congénitaux ou acquis ;

- contre-indications temporaires : dermatoses étendues en évolution.

Il faut noter que la séropositivité des enfants nés de mère infectée par le virus de l'immunodéficience humaine ne crée pas de contre-indications définitives en cas de négativation sérologique ultérieure.

La vaccination par le BCG est réalisée chez les personnes dont le test tuberculinique est négatif ; toutefois les nouveau-nés sont vaccinés sans test préalable. La technique de référence est la vaccination par voie intradermique.

La circulaire n° 97-267 du 8 avril 1997 donne la liste des contre-indications aux vaccins (tableau 8-1).

S'il existe un certain nombre de maladies pouvant constituer une contre-indication à certaines vaccinations (tableaux 8-2 et 8-3), d'autres pathologies doivent, au contraire, être considérées comme des fausses contre-indications (tableau 8-4).

VACCINATIONS ET SIDA

Les enfants atteints d'une infection à VIH peuvent-ils avoir une diminution de leur réponse immune, un risque plus important de réactions secondaires ou une accélération de l'immunosuppression provoquée par le VIH après vaccination ?

Les vaccinations effectuées chez les enfants séropositifs symptomatiques ou non, n'ont pas montré, en dehors du BCG, une majoration des réactions secondaires mais une *diminution certaine de la réponse immune vis-à-vis des vaccins vivants et inactivés* en particulier lorsque le taux des CD4 est inférieur à 500/mm³ et la protection peut être plus courte que dans la population générale [1, 2, 6, 7, 8].

Tableau 8-1. Contre-indications aux vaccins bactériens, polysaccharidiques et viraux.

VACCINS BACTÉRIENS	
Anatoxines	Aucune
Coqueluche	Encéphalopathies évolutives (convulsivantes ou non) ; Forte réaction post-injection : fièvre > 40 °C Précaution d'emploi en cas de : - syndrome de cri persistant (convulsions fébriles ou non) ; - syndrome d'hypotonie-hyporéactivité ; - hypersensibilité à l'un des composants du vaccin
Leptospirose	Forte réaction à une injection antérieure
VACCINS POLYSACCHARIDIQUES	
Pneumococcique	Injection antérieure datant de moins de 3 ans
Méningococcique	Aucune
Hib conjugué	Aucune
Typhoïde Vi	Aucune
VACCINS VIRAUX : VACCINS À VIRUS TUÉS OU INACTIVÉS	
Polio injectable	Aucune
Rage	Aucune
Hépatite A	Aucune
Hépatite B	Chez les malades atteints de sclérose en plaques, le bénéfice de cette vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru. Aucune
Grippe	Aucune
VACCINS VIRAUX : VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
Polio oral	Déficit immunitaire acquis ou congénital chez le sujet à vacciner ou dans son entourage. Les déficits immunitaires incluent notamment les infections par le VIH et les traitements immunodépresseurs Maladies malignes évolutives Grossesse Dans toutes ces situations il convient d'utiliser le vaccin inactivé
Rougeole	Déficit immunitaire congénital ou acquis Traitement immunodépresseur, corticothérapie à doses importantes ou radiothérapie Chez les enfants nés de mère infectée par le VIH : la vaccination sera pratiquée si l'enfant n'est pas infecté ; dans le cas contraire : demander l'avis d'une équipe spécialisée Allergie vraie à l'œuf : risque théorique ; allergie à la néomycine, à la kanamycine, et à la gélatine Injection récente d'immunoglobulines : attendre six semaines ou mieux trois mois En cours de grossesse
Rubéole	Immunodépression Allergie à la néomycine Administration récente d'immunoglobulines Grossesse
Oreillons	Mêmes contre-indications que pour la vaccination rougeole ; Affections évolutives malignes Déficit immunitaire congénital ou acquis ; traitement par immunodépresseurs ou par corticoïdes à dose importantes Antécédents neurologiques, encéphalopathies Grossesse
Varicelle	Grossesse

Tableau 8-2. Pathologies contre-indiquant une vaccination.

MALADIES MALIGNES ÉVOLUTIVES	VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS
Déficit immunitaire	Vaccins vivants atténués (BCG) contre indiqués en cas de déficit de l'immunité cellulaire
Traitement immunodépresseur	Vaccins vivants atténués
Cardiopathies	Aucune
Insuffisances respiratoires	Aucune
Maladies allergiques	Test préalable si réaction anaphylactique à une injection antérieure
Affections neurologiques évolutives	Coqueluche à germes entiers ou acellulaire

Tableau 8-2. Pathologies contre-indiquant une vaccination. (suite)

MALADIES MALIGNES ÉVOLUTIVES	VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS
Dermatose eczéma	Aucune, cependant contre indication temporaire en cas de dermatose étendue
Grossesse	Vaccins vivants atténués
Injection d'immunoglobulines	Vaccins contre la rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, fièvre jaune : attendre 6 semaines, mieux 3 mois

Tableau 8-3. Fausses contre-indications [10].

Antécédent d'ictère néo-natal
Asthme
Mucoviscidose
Maladies respiratoires chroniques
Maladies cardiaques congénitales
Syndrome de Down
Maladies neurologiques non évolutives
Malnutrition
Prématurés et faibles poids de naissance
Néphropathies
Diarrhée
Traitement antibiotique
Faible dose de corticoïde
Antécédent de coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole
Dermatose, eczéma, infections cutanées localisées
Enfant nourri au sein

Malgré les contre-indications des vaccins vivants atténués chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire, *ces vaccins peuvent être recommandés dans les régions où le risque d'exposition à la rougeole et au polio virus est élevé* ; les avantages de la vaccination sont largement supérieurs aux effets indésirables de ces vaccins en présence d'une infection à VIH symptomatique. Il est cependant conseillé d'administrer un vaccin polio-myélitique inactivé afin d'éviter un risque accru de poliomyélite paralytique associé au vaccin oral.

Selon ces mêmes recommandations, *le BCG ne doit pas être administré aux enfants séropositifs présentant une infection symptomatique*. En revanche, ceux qui présentent une infection asymptomatique peuvent être vaccinés dès la naissance par le BCG si le risque de tuberculose est élevé.

L'ACIP [2] aux États-Unis contre-indique le BCG et le polio oral chez les séropositifs, symptomatiques ou non, tandis que *le vaccin grippal et pneumococcique sont recommandés*. L'étude du vaccin pneumococcique, effectuée par Klein et coll. [6], a montré un taux de séroconversion inférieur chez les VIH séropositifs,

asymptomatique, sans majoration des réactions secondaires.

La vaccination grippale n'accroît pas le risque de sida chez les séropositifs. Une étude effectuée aux États-Unis sur 109 personnes vaccinées, dont 28 séropositives réparties en 37 sida, 9 ARC et 32 asymptomatique, n'a pas montré d'augmentation de l'antigénémie P 24 pendant le mois ayant suivi la première ou la deuxième injection.

Pour le CTV, la vaccination antigrippale chez le sujet infecté par le VIH, peut être pratiquée avec les mêmes indications.

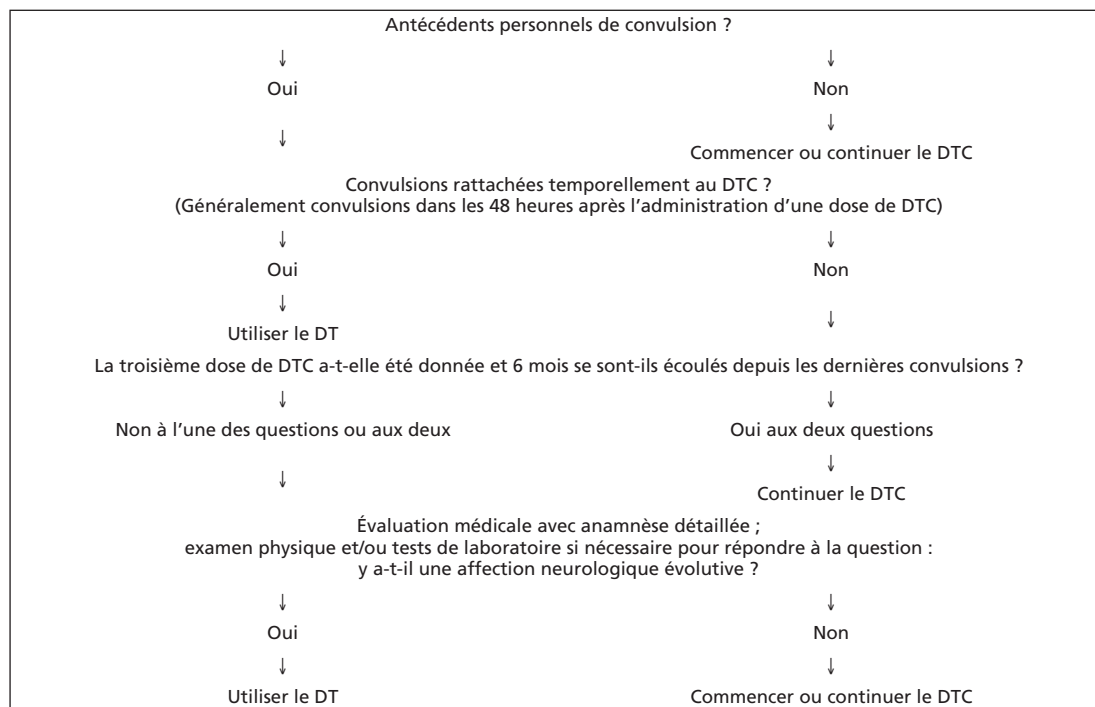
TenDam [11] rapporte plusieurs études évaluant la fréquence comparée des complications du BCG, telles que les lymphadénites ou les adénopathies axillaires, qui se révèlent analogues ou peu supérieures à celles des enfants non infectés par le VIH.

D'après les recommandations du CSHPF et du CTV [3,5], la vaccination d'un enfant né de mère VIH positive dépend étroitement de la situation de l'enfant vis-à-vis du virus.

Chez les enfants nés de mère infectée par le VIH, le passage obligatoire des anticorps maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie jusqu'à l'âge de 9–10 mois environ et dans certains cas, la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à l'âge de 14 mois. Il est donc nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant, déterminé par immunotransfert (*western blot*), avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté.

Si l'enfant n'est pas infecté, le calendrier vaccinal habituel peut être normalement appliqué y compris le BCG, après disparition des anticorps maternels. En revanche, chez l'enfant infecté qu'il soit symptomatique ou non, seuls les vaccins inactivés peuvent être administrés. La vaccination pneumococcique avec le vaccin heptavalent conjugué chez les enfants de moins de 2 ans dès l'âge de 2 mois, le vaccin 23 valents à partir de l'âge de 2 ans et le vaccin grippal à partir 6 mois. Le BCG, le polio oral et le vaccin varicelle sont définitivement contre-indiqués tandis que les autres vaccins

Tableau 8-4. Directives pour la vaccination par le DTC des nourrissons et jeunes enfants à antécédents de convulsions.



Relevé épidém hebdomadaire 1984 ; 59 : 200 (d'après ACIP/CDC).

vivants (rougeole, oreillons, rubéole) peuvent être administrés par une équipe pédiatrique spécialisée aux enfants asymptomatiques ou symptomatiques, qui n'ont pas de déficit immunitaire grave (nombre de T4/100 m³), en deux doses la première à 12 mois, la deuxième au moins un mois plus tard.

Actuellement, on ne dispose pas de données sur l'efficacité ou l'innocuité du vaccin amaril chez les personnes infectées par le VIH. Cette vaccination devrait être pratiquée chez les séropositifs quand le risque d'infection est élevé [9]. Lorsque le risque est faible, le méde-

cin peut envisager de remettre à l'intéressé une lettre établissant que la vaccination est contre-indiquée pour des raisons médicales, tout en attirant l'attention sur les risques de contracter la maladie. Par des mesures de caractère général, on peut réduire le risque d'infection en se protégeant contre les piqûres de moustiques.

L'ACIP [2] recommande le titrage des anticorps neutralisants après vaccination amarile ou avant le départ vers une région endémique en raison de l'inefficacité relative de ce vaccin chez les immunodéprimés (tableau 8-5).

Tableau 8-5. Recommandations de l'OMS et de l'ACIP sur l'administration des vaccins aux sujets infectés par le VIH.

VACCINS	OMS		ACIP-CSHPF
	ASYMPTOMATIQUE	SYMPTOMATIQUE	ASYMPTOMATIQUE OU SYMPTOMATIQUE
BCG	Oui	Non	Non
DTC	Oui	Oui	Oui
VPO	Oui	Oui	Non
VPI	Oui	Oui	Oui
Rougeole	Oui	Oui	Oui
Grippe			Oui
Pneumo 23			Oui
Haemophilus b			Oui
Hépatite B			Oui

Bibliographie

- [1] Advisory committee on immunization practices. General recommendations for immunization. *Morb Mort Wkly Rep* 1994 ; 43 (RR-1) : 1-38.
- [2] Advisory committee on immunization practices. Use of Vaccines and immunoglobulines in persons with altered immunocompetence. *Morb Mort Wkly Rep* 1993 ; 42 (RR-4) : 1.
- [3] Actualisation des recommandations en matière de vaccination des enfants nés de mères VIH séro-positives. *Bull Epidemiol Hebd* 1987 ; 32 : 127.
- [4] Consultation on immunodeficiency virus and routine childhood immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1987 ; 62 : 297.
- [5] Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations 2008*. Paris : édition Inpes ; 2008.
- [6] Klein RS, Selwyn PA, Maude D. Response to pneumococcal vaccine among asymptomatic heterosexual partners of persons with AIDS and intravenous drug users infected with the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1989 ; 160 : 826.
- [7] Levy-Bruhl D, Veber F, Lot F, *et al.* Vaccinations des enfants nés de mères séropositives pour le VIH suivis à l'hôpital Necker. *Bull Epidemiol Hebd* 1992 ; 18 : 78.
- [8] MMWR. Advisory committee on immunization practices. Recommendations for routine vaccination of HIV infected persons, United States in update on adult immunization. *Morb Mort Wkly Rep* 1991 ; 40 : 59.
- [9] Organisation mondiale de la santé. *Voyages internationaux et santé. Vaccinations exigées et conseils d'hygiène*. Genève : OMS ; 1998.
- [10] Scheifele DW. False contraindications to immunization of children. *Vaccines : Children & Practice* 1999 ; 2 : 31-2.
- [11] Ten Dam HG. La vaccination BCG et l'infection par le VIH. *Bull Union Int Tuberc Mal Resp* 1990 ; 65 : 40.

Réactions indésirables à la vaccination

CHAPITRE 9

Réactions locales	70
Réactions générales	70
Incidents cutanés	70
Accidents rénaux	71
Accidents neurologiques	72
Accidents articulaires	77
Accidents ganglionnaires	78
Accidents tératogènes	78
Accidents osseux	78
Accidents oculaires	79
Accidents sanguins	79
Divers incidents hypothétiques liés aux vaccins	79

La régression de certaines maladies infectieuses, sous l'effet des vaccinations, incite beaucoup de praticiens à attacher une importance croissante aux complications des vaccinations.

Il est tout à fait frappant de voir limiter le champ d'application des vaccinations, en mettant en relief les incidents ou accidents éventuels, sans parler en parallèle du recul ou de la disparition des maladies contre lesquelles on vaccine.

Les accidents vaccinaux sont rares : un certain nombre pourrait être évité en respectant les contre-indications proposées pour chaque vaccin, dont certaines sont toutefois périmées du fait de l'amélioration considérable de la qualité des vaccins qui sont de plus en plus purifiés, de moins en moins réactogènes et de mieux en mieux tolérés.

Les vaccinations ne sont concevables que si elles n'entraînent pas d'accidents sérieux. La connaissance des accidents est d'une très grande importance car elle détermine l'adoption ou le rejet de tel vaccin ou de tel mode de vaccination.

Il est souvent difficile d'établir avec certitude une relation de cause à effet entre l'acte vaccinal et l'accident observé ainsi que la frontière entre une complication mineure et majeure, qui reste imprécise et souvent subjective.

Schématiquement, les accidents post-vaccinaux peuvent être classés en deux groupes :

- les réactions proprement dites, inhérentes à certains vaccins, généralement bénignes, entraînant des troubles éphémères et un inconfort passager ;
- les complications anormales, sévères, spectaculaires, souvent réversibles, mais entraînant parfois une invalidité temporaire ou définitive, avec des séquelles plus ou moins graves.

Afin d'étudier les accidents vaccinaux, nous avons préféré les classer en fonction de leur type clinique en indiquant les principaux vaccins en cause. Nous avons, par ailleurs, éliminé volontairement les complications liées à des fautes d'asepsie lors de l'injection telles que l'hépatite à virus, l'inoculation microbienne : abcès

aseptique, tuberculose d'inoculation ou tétanos post-natal.

RÉACTIONS LOCALES

Les réactions locales post-vaccinales sont d'observation courante. Elles sont en règle bénignes et cèdent généralement au bout de 24 à 48 heures. La réaction locale est caractérisée par une douleur immédiate au point d'inoculation, qui disparaît habituellement au bout de quelques minutes ou peut faire place à une sensation d'endolorissement persistant pendant quelques heures, voire jusqu'au lendemain. La réaction locale douloureuse est influencée par le volume du vaccin injecté. Des réactions d'érythème, d'œdème, ainsi que des réactions inflammatoires locales ont été signalées. Une douleur locale est observée au point d'injection après vaccination contre l'hépatite B estimée par l'ACIP de 3 à 29 % [65].

L'apparition d'un nodule au point d'injection est habituelle, surtout avec les vaccins adsorbés. Elle s'observe chez 5 à 10 % des vaccinés. Le risque de survenue d'un nodule peut être majoré, si le vaccin adsorbé a été congelé par inadvertance. Généralement indolore, le nodule peut persister pendant plusieurs semaines. De façon très exceptionnelle, la réaction locale peut devenir inflammatoire et, éventuellement, évoluer vers la formation d'un abcès le plus souvent aseptique dans 6 à 10 cas par million de doses de DTC [65].

Le vaccin pentavalent DTCP injectable et contre l'*Haemophilus influenzae b* a été rendu responsable de manifestations locales avec la survenue d'œdème de tout le membre inférieur homolatérale au site de l'injection [75].

RÉACTIONS GÉNÉRALES

La grande crise anaphylactique avec atteinte profonde de l'état général, hypotension allant jusqu'au collapsus et œdème de la glotte est exceptionnelle.

Parfois on note un syndrome fébrile plus ou moins intense, survenant 24 à 48 heures après vaccination nécessitant un traitement antipyrétique, souvent associé à d'autres signes, en particulier des céphalées ou des troubles digestifs qui persistent pendant un ou deux jours.

Les réactions générales sont plus fréquentes après vaccination coquelucheuse. Le vaccin acellulaire détermine le même type de réaction avec une moindre fréquence.

Après vaccination rougeoleuse ou rubéoleuse, on signale la possibilité de quelques réactions se produisant du 5^e au 12^e jour après la vaccination ; une réaction fébrile est observée chez 10 à 20 % des vaccinés et dure généralement de 24 à 48 heures. Elle est plus rarement observée après vaccination ourlienne. Une parotidite post-vaccinale est observée dans 1 à 2 % des cas [79].

Entre 1963 et 1993, 240 millions doses de vaccin rougeole ont été distribuées aux États-Unis ; 5 à 10 % des vaccinés ont présenté une hyperthermie supérieure ou égale à 39,4 °C entre le 5^e et le 12^e jour après vaccination persistant pendant plusieurs jours [66].

Une hyperthermie supérieure à 37,7 °C est observée dans 1 à 6 % des cas après vaccination contre l'hépatite B, taux comparable à celui observé chez les témoins [65], et après vaccination ourlienne une parotidite est observée dans 1 à 2 % des cas [79].

INCIDENTS CUTANÉS

Les manifestations cutanées, à type d'anaphylaxie locale au point même de l'injection, revêtant l'aspect de phénomène d'Arthus, ne sont pas rares. Cette réaction peut s'accompagner de fièvre et parfois d'éruption à distance. Elle disparaît toujours spontanément en trois à six jours.

Des accidents cutanés, allant de la simple réaction d'hypersensibilité à type d'urticaire à la vaccine généralisée, étaient autrefois observés après vaccination antivariolique.

Une éruption urticarienne peut être notée chez les sujets avec antécédents allergiques, d'où l'intérêt de l'épreuve de tolérance avant vaccination. Gréco et coll. [38] ont rapporté le cas d'un nourrisson de 6 mois ayant présenté une réaction urticarienne, quelques heures après l'injection de la deuxième dose de DTC sans autres réactions ayant persisté quelques heures avec récurrence par intermittence pendant quatre jours. Reinert et coll. [83] ont également rapporté des réactions urticariennes après vaccination par le BCG.

Un exanthème est observé entre le 6^e et le 12^e jour, dans 2 à 5 % des cas, après vaccination contre la rougeole et,

dans 5 à 10 % des cas, après vaccination contre la rubéole [65].

ACCIDENTS RÉNAUX

C'est en 1916 que Nobécourt et Peyre attirèrent l'attention sur la réaction du rein à la vaccination. Mais ce n'est qu'en 1937 que Meersseman a donné une étude statistique en rapportant la survenue de 13 cas de néphropathies après vaccination typhopara-typhoïdique, chez 10 000 recrues. Il évaluait leur fréquence à un pour mille et insistait sur leur extrême rareté et leur très grande bénignité.

Depuis lors, plusieurs études publiées montrent l'extrême rareté des néphropathies vaccinales et la responsabilité du vaccin typhoparatyphoïdique (TAB, DTTAB) dans la survenue d'accidents rénaux.

Les accidents rénaux de la vaccination revêtent une symptomatologie très variée. L'étude de la littérature médicale nous a permis de relever, entre 1916 et 1997, 171 observations de néphropathies en relation avec la vaccination typhoparatyphoïdique, variolique ou diphtérique [3]. Les observations de néphropathie avec d'autres vaccins restent exceptionnelles (tableau 9-1).

La symptomatologie clinique observée est soit : une *simple protéinurie*, le plus souvent transitoire, parfois de type intermittente ou permanente ; soit une *néphrite aiguë hématurique*, survenant dans les heures qui suivent l'injection vaccinale ; et plus rarement une *anurie transitoire* ou un *syndrome néphrotique*.

Bernard et coll. [11] distinguent deux types de néphropathies vaccinales selon le délai d'apparition des accidents.

Néphropathies précoces

Celles-ci surviennent dès la première injection. Elles se caractérisent par leur début brutal, explosif, des signes généraux peuvent être notés. Puis s'installe une hématurie franche totale, suivie d'une protéinurie. L'évolution de ces néphropathies est en général, bénigne, elle conduit à la guérison totale en quelques jours.

Les néphropathies tardives

Elles s'opposent en tout point aux précédentes. Leur début est silencieux et il est difficile dans ce cas de fixer le début de l'affection. Le rôle déclenchant de la première injection est beaucoup moins net. Il semble donc qu'un contact répété avec l'antigène soit bien souvent nécessaire. Le symptôme essentiel est une protéinurie ; il s'y associe souvent une hématurie microscopique et une hypertension artérielle. Dans la moitié des cas, il persiste une séquelle rénale plus ou moins importante.

Trois facteurs peuvent être responsables de la néphropathie vaccinale : l'allergie, la lésion rénale préexistante, et la surinfection.

Dans l'étude de Bernard et coll., les sujets atteints de néphrite vaccinale ont tous présenté des réactions allergiques cutanées aux antigènes vaccinaux TAB ou DTTAB ou diphtérique seul, injectés par voie intradermique. Aucun des sujets, dans cette étude, n'a présenté d'allergie à l'anatoxine tétanique. Par ailleurs, l'existence d'une lésion rénale plus ou moins latente peut favoriser la localisation à cet organe. Enfin des facteurs infectieux intercurrents ont été incriminés dans le déterminisme de la lésion rénale.

Depuis l'arrêt de la vaccination TAB en France, aucun des vaccins en usage n'est contre-indiqué en cas de maladies rénales.

Tableau 9-1. Accidents rénaux post-vaccinaux publiés entre 1916 et 1996.

VACCIN UTILISÉ	PROTÉINURIE	NÉPHRITE HÉMATURIQUE	ANURIE TRANSITOIRE	SYNDROME NÉPHROTIQUE	NON PRÉCISÉ	TOTAL
DTTAB	44	41	3	3	--	91
TAB	--	--	5	--	--	5
TAB-Choléra	--	--	1	--	--	1
Antidiphtérique	--	4	2	1	--	7
Antivariolique	3	2	--	5	--	10
DTP	--	1	1	1	--	3
Antipolio	1	--	--	--	--	1
Non précisé	--	--	--	--	--	53
Total	48	48	12	10	53	171

La circulaire n° 503 du 3 octobre 1984 supprime l'examen systématique des urines, préalable aux vaccinations.

ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

Les craintes du médecin vaccinateur sont surtout dominées par la survenue de complications en particulier d'accidents neurologiques.

Le vaccin antivariolique était autrefois le plus souvent incriminé, mais depuis l'arrêt de cette vaccination, le vaccin le plus souvent mis en cause est le vaccin coquelucheux à germes entiers, qui a donné lieu à de nombreuses études et publications, parfois contradictoires. Les vaccins acellulaires ont les mêmes effets secondaires, mais moins fréquemment.

Convulsions

Divers auteurs estiment que la fréquence des convulsions, après vaccination coquelucheuse, n'est pas supérieure à celle notée dans une population du même âge non vaccinée.

Cockburn [22] estime la fréquence des convulsions hyperpyrétiques d'un à deux pour 100 000 enfants par jour, chez les enfants âgés de 6 à 18 mois. L'OMS [78] évalue leur taux d'incidence mensuelle entre 0,8 et 1,4 pour 1 000 enfants entre 6 et 18 mois.

Harker et coll. [45] rapportent 3 % de risques de convulsions hyperpyrétiques chez les enfants âgés de moins de 5 ans jusque-là bien portants et, plus particulièrement, entre l'âge de 6 et 27 mois. Ils ne notent, par ailleurs, aucune différence de l'incidence des convulsions dans les huit jours suivant la vaccination par rapport aux témoins.

D'autre part, il est difficile de faire la différence entre les convulsions hyperthermiques ou non qui surviennent après vaccination coquelucheuse, et les chiffres rapportés sont disparates.

Le délai d'apparition des convulsions oscille entre 30 minutes et 3 jours après la vaccination. Un pourcentage important de convulsions a été observé chez les enfants présentant des antécédents neurologiques, personnels ou familiaux.

L'incidence des convulsions après vaccination est estimée à environ un cas pour 10 000 doses injectées, avec des différences d'une enquête à l'autre comme le mon-

tre le tableau 9-2. Dans la majorité des cas, l'évolution se fait vers la guérison sans séquelle, mais Griffith et coll. [41] signalent dans leur étude, la survenue d'épilepsie.

Taylor et coll. [91] étudiant les morts subites du nourrisson dans les 28 jours suivant la vaccination, ne trouvent pas de différence significative par rapport au groupe témoin.

Par ailleurs plusieurs études publiées dans la littérature médicale ne montrent pas de relation de cause à effet entre la vaccination DTC et la mort subite du nourrisson [40, 51, 100].

Tableau 9-2. Fréquence des états des convulsions après vaccination coqueluche seule ou associée.

AUTEURS	ANNÉES	TAUX DE CONVULSION
MRC [62]	1956	1/11 000
Strom [88]	1967	1/6500
Ehreguth [31]	1974	2/2200
Griffith [41]	1978	1,3/100 000
Hannick [44]	1979	1/2750
Cody [23]	1981	1/1750
OMS [78]	1984	0,6-8/1000
ACIP [65]	1996	1/1750
OMS [74]	2005	< 1/100

Épisode d'hypotonie-hyporéactivité

Les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (HHE) observés après vaccination coquelucheuse à germes entiers, ont été décrits ces dernières années sous différentes dénominations : collapsus [49], états de choc [34, 88], épisode de pâleur ou de cyanose [81].

À l'origine, ces épisodes ont été rapportés par Hopper dès 1961 [49], mais ce n'est qu'en 1991 que l'Institut de médecine à Washington a pour la première fois publié la première description clinique et mis en cause une relation de cause à effet entre l'HHE et la vaccination coquelucheuse à germes entiers.

Les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité s'observent le plus souvent après vaccination anticoquelucheuse à germes entiers combinée à d'autres vaccins (DTC), mais sont aussi signalés avec une moindre fréquence avec le vaccin coquelucheux acellulaire ainsi qu'avec d'autres vaccins.

Le début des signes cliniques des HHE est brutal, survenant dans un délai pouvant aller d'une minute à

48 heures après la première injection, surtout chez les nourrissons âgés de 2 mois à 18 mois. Des cas ont été rapportés jusqu'à l'âge de dix ans [16].

La symptomatologie clinique de l'HHE est caractérisée par une diminution aiguë de la conscience accompagnée d'hypotonie, d'hyporéactivité, parfois de pâleur ou de cyanose, et par une respiration peu profonde. Dans la plupart des cas les enfants sont agités, fébriles, inconscients, pendant une période allant de quelques minutes à 36 heures ou plus [24, 30, 36, 44, 49, 50, 88, 89].

Malgré le caractère impressionnant des signes cliniques les HHE évoluent constamment vers la résolution spontanée et la guérison sans séquelles [15, 17, 23, 36, 46, 50, 58, 98]. Dans la quasi-totalité des cas un retour à la normale est rapporté. On ne trouve aucun antécédent neurologique personnel chez ces enfants [36, 50, 58, 98].

L'incidence de l'HHE varie selon les études publiées entre 3,5 et 291 pour 100 000 doses administrées en fonction des différentes formulations vaccinales, de la définition des cas, et de la méthodologie des enquêtes réalisées (tableau 9-3).

La survenue des HHE ne constitue pas une contre-indication à la poursuite de la vaccination de préférence avec le vaccin coquelucheux acellulaire [24, 36, 37, 98].

Au Canada, l'introduction en 1997–1998 du vaccin coquelucheux acellulaire dans le calendrier vaccinal a permis de diminuer l'incidence des réactions adverses graves systémiques (convulsions, hypotonie-hyporéactivité). Une surveillance active avant et après, entre 1995 et 2001, a montré une diminution du nombre moyen des HHE par mois qui est passé de 1,29 % entre 1995–1996 à 0,42 % entre 1998–2001, soit une diminution relative de 67 % après l'introduction du vaccin coquelucheux acellulaire [58].

Aux États-Unis, le vaccin coquelucheux a été introduit dans le calendrier vaccinal en 1996 recommandant la vaccination des nourrissons à l'âge de 2, 4, et 6 mois puis à 12–18 mois, et 4–6 ans [1]. En 1998, le vaccin Ac est devenu prédominant. Entre ces deux périodes la couverture vaccinale est restée stable, et en même temps le nombre des HHE rapporté est passé de 99 en 1996 à 38 en 1998. En janvier 2000, l'AAP et l'ACIP recommandent l'usage exclusif du vaccin coquelucheux acellulaire.

Plus de 40 000 rapports notifiés au VAERS entre 1996 et 1998, concernant les réactions adverses après vaccination 215 cas de HHE (0,53 %) ont été retenus. La majorité des enfants atteints (93 %) ont reçu un vaccin DTC dont DTCa (28 %), DTCGe (11 %), DTCHib (61 %). De 1996 à 1998, le nombre d'HHE est passé de 99 à 38, cela étant dû au remplacement du vaccin coquelucheux à Ge par le vaccin Ac [30].

Plusieurs études ont montré l'absence de récurrence lors des injections ultérieures. Une enquête prospective réalisée en Hollande par Veermer et coll. [98] chez 105 enfants ayant présenté un épisode d'hypotonie-hyporéactivité après la première injection n'ont pas présenté d'HHE lors des injections ultérieures avec un vaccin Ac. Des résultats comparables ont été observés par Goodwin et coll. [37] lors des vaccinations ultérieures sans récurrences avec un vaccin Ac chez 59 enfants ayant présenté un HHE.

D'autres études publiées ont montré une diminution de l'incidence des HHE après vaccination par un vaccin acellulaire [13, 37, 46].

Tableau 9-3. Fréquence des épisodes d'hypotonie-hyporéactivité après vaccination coqueluche seule ou associée.

AUTEURS	ANNÉES	INCIDENCE
Hopper [49]	1961	4/5100
Strom [88]	1967	1/6500
Hannick et Cohen [44]	1979	4/11 000
Vermeer [98]	1979	1/73 000
Cody et coll. [23]	1981	9/15 752
OMS [78]	1984	0, 5 à 30/100 000
Pollock TM [81]	1984	1 /6000
Howsen CP et Fineberg HV [50]	1992	3,5 à 291/1000 000
Blumberg DA [13]	1993	2,3/100
Rosenthal S. et Chen RT [84]	1995	< 3 %
Greco D [39]	1996	0,67 /1000 (Ge)
ACIP [17]	1996	1/1750
Olin [70]	1997	1/1000 (Ge)
Miller E [64]	1998	1/1000
OMS [74]	2005	1 à 2/1000

Syndrome du cri persistant

Connu depuis la description initiale de Cockburn [22], en 1958, le syndrome du cri ou hurlement persistant atteint, de même que les états de choc, les nourrissons

âgés de 3 à 6 mois, six à dix heures environ après la première injection. La signification de ce syndrome reste mystérieuse. Son incidence est évaluée, selon les auteurs, entre 0,5 et 6 pour 10 000 vaccinations. Mais Cody et coll. [23] notent dans leurs études un taux de fréquence beaucoup plus important, s'élevant jusqu'à 3 % (tableau 9-4).

Tableau 9-4. Taux du syndrome du cri persistant rapporté.

AUTEURS	ANNÉES	TAUX DU CRI PERSISTANT
Cockburn [22]	1958	6/10 000
Ström [88]	1967	0,5/10 000
Hannick et Cohen [44]	1978	1/10 000
Cody et coll. [29]	1981	0,7 à 3,1/100
Howsen et Fineberg [50]	1992	0,1 à 6/100
ACIP [65]	1996	1/100

Encéphalopathies

Ce sont surtout les encéphalopathies qui sont les plus redoutées par le médecin vaccinateur. Là aussi, ce sont de jeunes nourrissons, âgés de 2 à 6 mois, qui sont les plus touchés ; les troubles surviennent de quelques heures à deux ou trois jours après vaccination. La symptomatologie est très variée, pouvant associer des troubles convulsifs et sensoriels avec des séquelles importantes dans 3 % des cas.

L'incidence des encéphalopathies après vaccination coquelucheuse est différemment appréciée et varie, selon les auteurs, entre 0,001 et 0,01 pour 1 000, soit une encéphalopathie pour un million de vaccinations coquelucheuses à germes entiers (tableau 9-5).

Tableau 9-5. Fréquence des encéphalopathies après vaccination coquelucheuse seule ou associée.

AUTEURS	ANNÉES	TAUX DES ENCÉPHALOPATHIES APRÈS VACCINATION COQUELUCHEUSE
Ström [88]	1967	1/170 000
Hannick et Cohen [44]	1978	1/500 000
Griffith [41]	1978	1 à 1,24/1 000 000
OMS [78]	1994	0,09 à 4/100
Howsen et Fineberg [50]	1992	0,00 à 10,5/1 000 000
ACIP [17]	1996	1/1000 à 2/1000
Reinert [83]	1999	1/50 000 à 1/100 000

Méningites

L'infection ourlienne peut entraîner une réaction méningée estimée à un cas pour quatre millions de doses, et une encéphalite dans 1/6 000 cas [79].

Des cas de méningite aseptique ont été rapportés après vaccination antiourlienne avec la souche Urabe, mais pas avec le vaccin contenant la souche Jeryl-Lynn.

Entre 1988 et 1992, Miller et coll. [63], en Grande-Bretagne rapportent 13 cas de méningite aseptique, survenant 15 à 35 jours, après vaccination, avec la souche Urabe et estimaient le risque, à un cas sur 11 000 vaccinations.

Farrington [34] lors d'une étude épidémiologique réalisée en Angleterre, montre une association entre la vaccination contre la rougeole-rubéole-oreillons contenant la souche Urabe et une augmentation du risque de méningite virale 17 à 26 jours après vaccination.

D'après Plotkin, le risque de méningite virale après vaccination avec la souche Urabe est estimé entre 1/20 000 et 1/1 000 ; dans plusieurs cas le virus vaccinal a été isolé [79].

Depuis l'abandon de ce vaccin en Grande-Bretagne aucun cas n'a été signalé avec la souche Jeryl-Lynn. Depuis 1994, la France ainsi que d'autres pays ont abandonné le vaccin souche Urabe pour le vaccin souche Jeryl-Lynn.

Accidents mortels

Les accidents mortels après vaccination coquelucheuse surviennent après l'évolution plus ou moins longue d'accidents neurologiques graves ; leur incidence n'est pas connue. Ström [89] rapporte trois décès pour 215 000 enfants vaccinés et Aicardi et Chevrie [2] notent un décès sur 25 cas d'accidents neurologiques. Mallet et Labrune [60] chiffrent le risque à un sur cinq millions de vaccinations, avec le vaccin coquelucheux à germes entiers.

Les facteurs responsables des accidents mortels ne sont pas connus mais divers auteurs incriminent le facteur sensibilisant à l'histamine dû au bacille de Bordet-Gengou.

Hypsarythmies

De rares cas d'hypsarythmies ont été attribués à la vaccination coquelucheuse à GE sans preuve formelle d'une relation de cause à effet.

Bellman [10] émet l'hypothèse de l'existence d'un terrain particulier favorisant l'apparition de l'hypsarythmie. Le vaccin ne jouerait alors qu'un rôle déclenchant chez des enfants déjà destinés à développer la maladie.

Tableau 9-6. Taux des réactions indésirables consécutives à la vaccination triple DTC comparé aux complications de la coqueluche.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES	TAUX DE COMPLICATIONS POUR 100 000 COQUELUCHESES	RÉACTIONS ADVERSES POUR 100 000 VACCINATIONS EN %
Lésion cérébrale permanente	600 à 2000 (0,6 % à 2 %)	0,2 à 0,6
Encéphalopathies, encéphalites	90 à 4000 (10,09 % à 4 %)	0,1 à 3,0
Convulsions	600-8000 (0,6 % à 8 %)	0,3 à 90
Choc	inconnu	0,5 à 30
Décès	100 à 4000 (0,1 % à 4 %)	0,2

Le tableau 9-6 montre le taux de réactions indésirables consécutives à la vaccination par un vaccin triple DTC attribué à la composante coquelucheuse en comparaison avec les complications naturelles dues à la maladie.

Accidents paralytiques

Le risque de survenue de poliomyélite paralytique au décours de la vaccination par le vaccin oral Sabin est réel. Dans certains cas, il a pu être démontré que ces accidents survenaient chez des sujets en état de déficit immunitaire.

Dès 1966, Hopkins et coll. évaluaient le risque à 0,06 pour un million de sujets vaccinés avec un vaccin trivalent et Schonberger et coll. [85], étudiant les cas de poliomyélite associés à la vaccination par voie orale, entre 1961 et 1972, notent qu'avant 1965, 63 cas de poliomyélite vaccinale sur 346 millions de doses distribuées ont été répertoriés, soit 0,182 par million de doses, tandis qu'entre 1965 et 1972, 16 cas seulement sont observées sur 205 millions de doses, soit 0,078 par million de doses.

Chez les sujets contacts, Schonberger et coll. [85], ne signalent que trois cas avant 1965 soit 0,009 par million de doses, contre 39 cas déclarés entre 1965 et 1972, soit 0,190 par million de doses. Ils montrent aussi que le nombre de cas de poliomyélite post-vaccinal diminue chez les vaccinés et augmente chez les sujets contacts.

Dans une étude rapportée par le CDC d'Atlanta [95] entre 1969 et 1980, sur 291 millions de doses de vaccin buccal distribuées, 93 cas de poliomyélites paralytiques associés à la vaccination ont été signalés dont 36 chez les vaccinés, soit un cas pour huit millions de doses et 57 dans l'entourage, soit un cas pour cinq millions de doses.

Entre 1980 et 1989, 86 cas de poliomyélite paralytique ont été déclarés aux États-Unis avec une moyenne de 8,6 cas par an ; 80 d'entre eux (93 %) étaient associés au vaccin polio buccal dont 30 (45 %) chez les vaccinés, 32 (48 %) chez les sujets contacts et 14 chez des personnes atteintes de déficit immunitaire. Parmi les 30 vaccinés, 28 étaient âgés d'un an et parmi les contacts, 22 sur 30 avaient plus de 20 ans.

Plus récemment le CDC et l'AAP estiment le risque paralytique après vaccination poliomyélitique buccale à un cas pour 2,4 millions de doses distribuées et à un cas pour 750 000 après la première dose [18].

Afin d'éviter le risque de survenue de poliomyélite après vaccination par voie buccale, l'ACIP a recommandé depuis juillet 1999, dans le calendrier de vaccination, l'usage exclusif du vaccin polio inactivé [4, 19, 20].

En Amérique latine, le nombre de cas de poliomyélite associé à la vaccination orale est estimé à un cas pour 2,5 millions de doses administrées [5].

Ces incidents, rarissimes, sont bien sûr à relever de façon systématique en vue d'évaluation du risque mais ne doivent pas jeter le discrédit sur la vaccination anti-poliomyélitique buccale.

Accidents encéphaliques

Les acquisitions récentes sur le rôle possible du virus sauvage de la rougeole dans l'étiologie de certaines panencéphalites, ainsi que la connaissance des encéphalites morbillieuses et la fréquence des anomalies électroencéphalographiques observées lors des rougeoles, attestent le neurotropisme du virus morbillieux.

Les complications nerveuses de la rougeole ont pris, récemment, plus d'importance au fur et à mesure que les complications pulmonaires diminuaient sous l'effet des antibiotiques. L'encéphalite morbilleuse est imprévisible et frappe quels que soient l'âge et le terrain.

Landrigan et Witte [57] étudiant les manifestations neurologiques observées moins de 30 jours après la vaccination chez 50,9 millions d'enfants vaccinés entre 1963 et 1971 aux États-Unis, ont révélé la faible incidence de telles manifestations. Ces auteurs ont montré que l'incidence des accidents neurologiques est de 1,16 par million de doses de vaccins distribuées. Toutefois, le taux d'incidence chez ceux qui ont reçu la souche Edmonston B a été de 1,61 par million de doses contre 0,78 par million de doses chez les sujets vaccinés par le vaccin suratténué Schwarz.

L'incidence des manifestations neurologiques post-vaccinales, est de loin inférieure à celle des encéphalites dues à la rougeole naturelle qui survient 1 fois pour 1 000 à 2 000 cas de rougeole [57, 71].

Selon les systèmes de surveillance des effets secondaires des vaccins, entre 1963 et 1996, 166 cas d'encéphalopathies ont été recensés dans les 6-15 jours suivant la vaccination pour approximativement 313 millions de doses distribuées, soit un cas pour 2 millions de doses [43]. D'après Duclos et coll. [29], les encéphalites secondaires à la vaccination rougeole surviennent à la fréquence d'un cas par million de doses.

En France, 200 cas de panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), ont été signalés entre 1980 et 1993 par le réseau Renabourg dont 38 chez des malades étrangers hospitalisés en France. Parmi les 162 malades français, 17 sont originaires de l'île de la Réunion, quatre de Nouvelle-Calédonie et un de Tahiti. Une prédominance des cas masculins est observée avec un sexe ratio M/F égal à 1,7 [82].

L'intervalle de temps moyen entre la rougeole et l'apparition des premiers signes cliniques de PESS pour les cas français a pu être calculé dans 88 cas. Il va d'un mois et demi à 18 ans, avec une durée médiane de huit ans. Pour les cas réunionnais, l'intervalle moyen est de 7,7 ans ($\pm 3,9$). L'âge médian de survenue de la PESS est de 11 ans et celui de la rougeole est de deux ans et demi (3 mois à 15 ans) ; l'âge des malades au moment des premiers symptômes se situe entre 2 et 33 ans avec un âge moyen de 11,2. L'âge jeune au moment de la rougeole constitue un facteur de risque. Il est particulièrement bas à l'île de la Réunion, estimé à un an contre deux ans en France métropolitaine ;

cette différence peut expliquer la forte incidence de la PESS dans cette île.

Depuis le début du recueil des données, cinq PESS sont survenues chez des sujets vaccinés contre la rougeole. Chez quatre patients vaccinés contre la rougeole sans antécédents connus de rougeole, l'intervalle de temps entre la vaccination et la PESS est de 4 ans et 7 mois, 9, 10 et 14 ans, donc plus long que l'intervalle moyen (8,2 ans) pour trois d'entre eux [82].

Modlin et coll. [67] ont rapporté les résultats d'une étude effectuée entre 1960 et 1974. Il note cinq à dix fois moins de PESS, après vaccination qu'après rougeole naturelle, soit 0,5 à 1,1 cas pour un million de vaccinations contre 5,9 à 9,7 pour un million de rougeoles.

Pour l'OMS [71], le risque de panencéphalite est au moins 12 fois inférieur après vaccination, par rapport au risque consécutif à la rougeole et, d'après l'Académie américaine de pédiatrie, la vaccination contre la rougeole n'augmente pas le risque de développer une PESS et d'après le CDC approximativement 8,5 par million d'enfants ayant eu le vaccin rougeole développent une PESS.

D'après Da Silveira et coll. [26], il n'existe pas de risque de polyradiculonévrite de Guillain-Barré associé à la vaccination contre la rougeole. À signaler cependant, que des cas de Guillain-Barré, caractérisés par des paralysies sensitivo-motrices périphériques, débutant aux membres inférieurs, avec dissociation albuminocytologique du liquide céphalo-rachidien, ont été décrits au cours de plusieurs maladies infectieuses : diphtérie, scarlatine, oreillons, grippe, infections respiratoires virales, rubéole, mononucléose infectieuse, varicelle et herpès, ainsi que lors des infections par entérovirus.

De rares cas de Guillain-Barré ont été rapportés après vaccinations varioliques, tétanique, poliomyélite rubéoleuse et amarile. Ils sont plus fréquents avec le vaccin rabique cultivé sur tissus nerveux et avec le vaccin grippal contenant la souche A porcine New-Jersey 76 [14, 86]. Le risque relatif du syndrome de GB après vaccination grippale en fonction de l'âge, du sexe et de la saison de vaccination est de 1,7 par million de personnes vaccinées, nettement inférieur au taux observé après maladie. Les taux estimés de réactions adverses graves à la vaccination par rapport aux complications de la rougeole naturelle relevés par l'OMS [78], sont indiqués dans le tableau 9-7.

Tableau 9-7. Taux des réactions adverses graves après vaccination rougeole et après rougeole maladie.

RÉACTIONS ADVERSES	COMPLICATIONS DE LA ROUGEOLE ET TAUX POUR 100 000 CAS	RÉACTIONS ADVERSES DUES AU VACCIN ROUGEOLE ET TAUX POUR 100 000 VACCINÉS	TAUX GLOBAL DE MORBIDITÉ ROUGEOLEUSE POUR 100 000 PERSONNES
Encéphalite, encéphalopathie	50 à 400 (0,05 % à 0,4 %)	0,1	0,1 à 0,3
Panencéphalite sclérosante subaiguë	0,5 à 2,0	0,05 à 0,1	-
Pneumonie	3800 à 7300 (3,8 % à 7,3 %)	-	-
Convulsions	500 à 1000	0,02 à 190	30
Décès	10 à 10 000	0,02 à 03	-

Les accidents neurologiques après vaccination rubéoleuse sont exceptionnels. Cependant, des manifestations douloureuses affectant les extrémités, les bras ou les jambes, ont été rapportés plus particulièrement chez les enfants ; leur date d'apparition est similaire à celle des phénomènes articulaires. Elles sont habituellement transitoires mais, dans certains cas, les douleurs peuvent persister dans les semaines qui suivent.

Les accidents neurologiques graves, quant à eux, sont très rares puisque les cas d'encéphalopathies sont encore beaucoup plus improbables que lors de l'infection naturelle, où ils se rencontrent une fois sur 5 000 à 6 000 cas. Holt et coll. [48] ont rapporté deux cas de myélite diffuse survenus après vaccination contre la rubéole chez des jeunes filles de 3 à 17 ans ; mais dans les deux cas, une relation de cause à effet n'a pu être établie, les complications étant survenue dans les trois ou quatre jours après vaccination. De tels faits n'ont pas été observés avec les vaccins français.

Le risque d'encéphalites après rubéole maladie est estimé à 1/6 000 [80], et après vaccination ourlienne à 0,4 par million de doses [66].

Pendant plus de 80 ans, tous les vaccins rabiques utilisés, chez l'homme, étaient généralement préparés à partir de substances nerveuses de divers animaux, occasionnant des incidents post-vaccinaux graves. Ces incidents ont été réduits par l'utilisation de substance cérébrale d'animaux nouveau-nés ou d'embryon aviaires.

Mais ce sont les vaccins développés sur cellules diploïdes humaines d'abord, puis sur cellules Vero par la société Pasteur Mérieux qui ont permis aussi bien une prophylaxie qu'un traitement après exposition, dans des conditions d'innocuité, d'efficacité et d'atotoxicité exceptionnelles. Le seul vaccin utilisé en France est le vaccin rabique Vero préparé sur culture cellulaire de lignée continue avec la souche Pittman-Moore.

Les complications neurologiques sérieuses des vaccins rabiques préparés sur tissu cérébral sont estimées à un cas sur 160 personnes vaccinées. La fréquence de tels accidents est estimée à un cas pour 1 765 vaccinations avec le vaccin rabique type Hempt ; à un pour 16 000 avec le vaccin souriceau nouveau-né et à un pour 32 000 avec le vaccin préparé sur embryon de canard.

Les troubles neurologiques post-vaccinaux surviennent généralement dans la deuxième semaine de la vaccination. Cliniquement, on distingue des formes périphériques à type de névrite localisée et des formes centrales à type de myélite. Le pronostic de ces accidents est souvent favorable mais des séquelles sont possibles.

Pour les réactions après vaccination contre l'hépatite B (voir le chapitre 19, Acquisition récente en matière de vaccination).

ACCIDENTS ARTICULAIRES

Le vaccin contre la rubéole peut déterminer des réactions articulaires. Le plus souvent, il s'agit d'arthralgies fugaces. Ces incidents sont plus fréquents et plus sévères avec la souche HPV 77. Ils sont rares chez l'enfant, 1 %, et plus fréquents chez les femmes adultes où l'on note des manifestations articulaires chez 13 à 15 % des vaccinées. Ils guérissent spontanément sans séquelles et sans traitement [50].

Weibel et Benor [97] ont observé 124 cas d'arthropathie chronique associés à la vaccination contre la rubéole. Une relation de cause à effet a été retenue pour certains cas, avec un délai d'apparition d'une à six semaines après vaccination.

Plus récemment, Tingle et coll. [94], lors d'une étude prospective randomisée chez 546 femmes séronégatives vaccinées contre la rubéole avec la souche RA 27/3, ont observé des manifestations articulaires aiguës chez 30 % des vaccinées contre 20 % dans le groupe

placebo ; et une augmentation faible des manifestations chroniques.

ACCIDENTS GANGLIONNAIRES

Le BCG est considéré comme une vaccination généralement bien tolérée, mais peut cependant se compliquer de réactions loco-régionales : adénites régionales inflammatoires simples, latentes, ou suppurées, se produisant dans le territoire correspondant au point d'inoculation du vaccin.

Les adénites simples inflammatoires apparaissent trois à cinq semaines après la vaccination, persistent un mois environ, puis disparaissent sans laisser de traces. Leur fréquence est estimée de 6 à 12 % des sujets vaccinés [61].

Les adénites suppurées constituent, en réalité, la véritable complication que l'on observe après BCG. Leur fréquence a été diversement appréciée. L'OMS l'estime entre 0,1 à 4,3 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans ; Mande et Fillastre [61] entre 0,14 et 0,34 % chez les enfants d'âge pré-scolaire vaccinés par voie intradermique, Téou et Shingadia [93] estiment leur fréquence inférieure à 18 pour 10 000 vaccinations.

La fréquence des adénites dépend de plusieurs facteurs. L'âge du sujet joue un rôle important ; elles s'observent surtout chez le nourrisson et l'enfant jeune. Elles sont exceptionnelles au-dessus de 6 ans et plus de la moitié des adénites suppurées survient chez des enfants de moins de 2 ans.

Une grande différence apparaît aussi selon la méthode de vaccination utilisée. D'après Mande et Fillastre, la vaccination par scarification, qui n'est plus utilisée en France, provoquait, chez les enfants âgés de 1 mois à 2 ans, moins d'adénites suppurées que la vaccination par voie intradermique.

On trouve, par ailleurs, des différences nettes dans la fréquence des adénites selon les souches utilisées. Leur taux varie entre 0 et 21 %, en fonction de la concentration du vaccin.

L'adénite suppurée peut subir plusieurs modes évolutifs ; fréquemment, elle se fistulise (1/1 000 vaccinations), suppure puis se referme au bout de quelques jours. Parfois, *la suppuration est intermittente avec plusieurs épisodes échelonnés sur six semaines, jusqu'à cinq ou six mois*. Dans de rares cas, l'évolution est assez particulière, le ganglion caséifié s'élimine en masse, lais-

sant une importante ulcération de 15 à 25 mm de diamètre qui se cicatrise en quelques semaines. Enfin plus rarement, l'adénite suppurée peut évoluer vers la calcification.

L'état général du sujet n'est habituellement pas atteint par ces adénites, la température reste normale, et chez le nourrisson la courbe de poids est normale.

Le traitement de l'adénite consiste à évacuer le contenu de la masse ganglionnaire puis à injecter localement de l'hydrocortisone et de l'isoniazide. Un drain peut être laissé en place. Plus rarement, une exérèse chirurgicale peut être discutée. Mais, dans tous les cas, on note une évolution régulièrement favorable et bénigne.

Les bécégites infections généralisées dues au BCG sont rares. Elles représentent 6 pour 1 000 des complications secondaires au BCG. Elles sont observées chez 0,1 à 4,3 par million d'enfants vaccinés. Dans la littérature médicale 28 cas de bécégite généralisée ont été rapportés entre 1980 et 1997 [90]. Quant aux bécégites généralisées mortelles, exceptionnelles, elles atteignent surtout les enfants présentant des troubles graves de l'immunité cellulaire ou atteints de sida.

D'autres vaccins ont été rendus responsables de réactions ganglionnaires ; une tuméfaction ganglionnaire surtout cervicale, qui n'évolue jamais vers la suppuration a été notée dans 15 à 20 % des cas après vaccination rubéole. À noter que les adénopathies sont un signe constant de la rubéole maladie. Des réactions ganglionnaires sont aussi décrites après vaccination rabique, et Dorfman [28], rapporte de rares cas d'adénites secondaires au vaccin antirougeoleux.

ACCIDENTS TÉRATOGENES

Les accidents tératogènes seront étudiés dans le chapitre 11, Vaccination et grossesse.

ACCIDENTS OSSEUX

Les auteurs scandinaves ont été les premiers à rapporter des cas d'ostéites caractérisés par une ostéolyse après vaccination BCG. Leur fréquence est très variable de 0,39 à 46 millions de sujets vaccinés [7]. Elles surviennent généralement 6 à 33 mois après vaccination. Leur localisation est indépendante du lieu d'inoculation et peut être multiple.

La technique vaccinale paraît être un facteur étiologique important, en rapport avec une quantité anormale de vaccin administré. Leur fréquence est estimée par l'OMS à 0,1 pour 100 000 sujets vaccinés. En Europe, Lotte et coll. [59] estime leur fréquence à 1,11 cas par million.

La survenue d'ostéomyélite après BCG est rare ; sa fréquence est estimée à 1 cas par million de vaccination [1]. Au Japon, Nishi et coll. [68] ont rapporté récemment un cas d'ostéomyélite après vaccination BCG.

ACCIDENTS OCULAIRES

Autrefois, seul le vaccin variolique était responsable, dans de rares cas, d'infections oculaires accidentelles par auto-inoculation. Kazarian et coll. [54] rapportent un cas de névrite optique après vaccination rougeole-rubéole-oreillons. Kline et coll. [56] signalent également dans leur étude, un cas de névrite associée à une myélite.

Une nouvelle complication de la vaccination par le vaccin grippal inactivé, concernant un syndrome oculo-respiratoire a été récemment rapportée pour la première fois au Canada. Les symptômes cliniques apparaissent dans les 2 à 24 heures après primo-vaccination, plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, particulièrement chez les personnes âgées entre 40 et 59 ans. Ce syndrome est caractérisé par un ou plusieurs signes cliniques allant de la forme bénigne à la forme grave spontanément résolutif en 48 heures : yeux rouges, symptômes respiratoires aigus détresse respiratoire, œdème de la face avec ou sans hyperthermie.

ACCIDENTS SANGUINS

Les purpuras thrombopéniques au cours des infections virales et bactériennes sont connus depuis longtemps. Plusieurs cas ont été signalés au cours des hépatites, de la rubéole, de la rougeole, de la mononucléose infectieuse et de la varicelle.

De rares observations ont été publiées après vaccination. Cependant, la possibilité de survenue de purpuras thrombopéniques a été observée après vaccination rougeoleuse [6, 52], après vaccination rubéoleuse [8], et 19 jours en moyenne après vaccination rougeole, rubéole, oreillons, chez 23 enfants sur 700 000 pendant

une période de sept ans [69], avec présence d'auto-anticorps antiplaquettaires circulants dirigés contre les glycoprotéines II B et III chez cinq patients sur 15.

Entre 1986, date de la commercialisation en France du vaccin rougeole, rubéole, oreillons et le mois de juin 1992, 42 cas de thrombopénies survenant après vaccination ont été notifiés au centre de pharmacovigilance et au laboratoire Pasteur Mérieux. L'âge moyen des enfants est de 1,75 (plus ou moins un an). La thrombopénie est toujours découverte devant des manifestations hémorragiques, essentiellement un purpura ayant nécessité une hospitalisation. L'évolution connue chez 95 % des enfants est favorable. Un enfant a récidivé au bout de quatre mois et chez le second, la thrombopénie a persisté pendant deux mois [52]. Plus récemment, Autret et coll. [6] rapportent 60 cas de purpuras thrombopéniques déclarés en France en 8 ans après vaccination rougeole rubéole oreillons avec une incidence estimée à 0,95/100 000. Elle est estimée à un cas pour 40 000 en Suède, à un cas pour 100 000 doses distribuées au Canada et en France, à un cas pour 30 000 vaccinés en Grande-Bretagne, en Finlande, et un cas par million de doses aux États-Unis.

Généralement le début des signes cliniques survient deux à trois semaines après vaccination. Dans tous les cas, l'évolution de la thrombopénie est transitoire et bénigne ; les complications hémorragiques étaient rares. Le risque est plus important lorsqu'il existe des antécédents de purpuras thrombopéniques idiopathiques chez les vaccinés ou une thrombocythopénie chez ceux ayant déjà reçu une première dose de vaccin.

Il est actuellement impossible de faire la distinction entre purpura thrombopénique post-vaccinal et purpura thrombopénique aigu de l'enfance.

DIVERS INCIDENTS HYPOTHÉTIQUES LIÉS AUX VACCINS

Vaccination rougeole, rubéole, oreillons et autisme

L'hypothèse d'un lien de cause à effet entre le vaccin rougeole, rubéole, oreillons et l'autisme a été rapportée pour la première fois par Wakefield et coll. [96] en 1998, lors d'une enquête effectuée sur 12 enfants, qui

présentaient des symptômes gastro-intestinaux, et également atteints d'autisme. Les parents ou un médecin avaient lié au vaccin rougeole, rubéole, oreillons l'apparition après vaccination de symptômes comportementaux chez huit d'entre eux, quoique quatre des 12 enfants présentaient déjà avant l'apparition des symptômes gastro-intestinaux des problèmes comportementaux.

L'intervalle entre la vaccination et l'apparition des premiers signes cliniques variait entre 1 et 14 jours avec une moyenne de 6,3 jours. Deux des enfants avaient reçu le vaccin rougeole seul.

Cependant, il s'est avéré que cette étude présentait plusieurs lacunes méthodologiques, portant d'une part, sur un échantillon trop réduit pour permettre une évaluation statistique correcte et, d'autre part, à l'absence de groupe témoin.

Depuis lors, plusieurs études fondées sur la population générale, n'ont pas fourni des preuves entre l'apparition de l'autisme et l'administration des vaccins rougeole, rubéole, oreillons. Les études effectuées en Suède [35], en Finlande [76, 77], aux États-Unis [25], et au Royaume-Uni [33, 34, 47, 55], n'ont pas montré de relations entre l'apparition des signes d'autismes ou des signes inflammatoires de l'intestin.

Taylors et coll. [92] n'ont pas observé dans leur étude aucune augmentation des cas d'autisme après l'introduction dans le programme de vaccination les vaccins rougeole, rubéole, oreillons.

D'après Begg et coll. [9], les controverses portant sur l'association rougeole, rubéole, oreillons et l'autisme peuvent provoquer une opposition à la vaccination avec comme conséquence une diminution de la couverture vaccinale vis-à-vis de ces trois vaccins.

Onze études épidémiologiques, effectuées au cours des 4 dernières années ont permis de conclure qu'il n'existe aucune preuve d'association entre le vaccin rougeole-rubéole-oreillons et le risque d'autisme ou de troubles autistiques.

Plus récemment, Smeeth et coll. [87] ne trouvent pas dans leur étude un lien entre la vaccination rougeole-rubéole-oreillons et la survenue de l'autisme ou d'autres pathologies du développement lors d'une étude effectuée chez 1 300 cas d'enfant, chez qui un trouble du développement a été diagnostiqué, en comparaison avec un groupe d'enfants ($n = 4\,469$), indemnes de toute pathologie du développement.

Dans le groupe cas témoins, le pourcentage d'enfants vaccinés est de 78,1 % ($n = 1010$), contre 82,1 % ($n = 3671$) dans le groupe contrôle. Les analyses statistiques n'ont pas montré de différence significative entre ces deux pourcentages.

Vaccins contenant du thiomersal

C'est en 1999 que certains se sont inquiétés aux États-Unis de l'exposition au mercure suite à l'administration de vaccins contenant du thiomersal.

D'après l'avis des experts et des données publiées examinées par le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins, l'éthylmercure contenu dans le vaccin a une pharmacocinétique différente de celle du méthylmercure. En effet, la demie-vie de l'éthylmercure est plus courte (moins d'une semaine), que celle du méthylmercure (1,5 mois). La présence d'éthylmercure dans le sang est donc de courte durée. De plus l'éthylmercure est activement éliminé par les intestins tandis que le méthylmercure s'accumule dans l'organisme [72].

Deux études épidémiologiques conduites au Royaume-Uni, rapportées par l'OMS, n'ont pas montré d'association entre les vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche contenant du thiomersal administrés aux nourrissons à l'âge de 2, 3 et 4 mois et la survenue d'un retard de croissance, de troubles neurologiques ou du comportement [72].

En conclusion, les résultats des études réalisées, ont confirmé l'innocuité des vaccins contenant du Thiomersal aux doses utilisées actuellement, et aucun élément n'atteste à l'heure actuelle la toxicité des vaccins contenant du thiomersal

Récemment, en se fondant sur les éléments les plus récents, le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins a indiqué à l'OMS qu'il n'existe aucune base scientifique pour modifier les recommandations actuelles applicables aux vaccins contenant du thiomersal [73].

Cependant, l'OMS, a approuvé la déclaration faite le 7 juillet 1999 par l'AAP et le service de Santé publique aux États-Unis, concernant l'élimination progressive du thiomersal utilisé comme conservateur à l'état de traces dans certains vaccins, afin d'éviter leur contamination par des bactéries ou d'autres micro-organismes, notamment dans des flacons multidoses entamés [72].

Vaccins contenant de l'aluminium et myofasciite à macrophages (MFM)

En France, des biopsies musculaires deltoïdiennes pratiquées chez des sujets se plaignant de divers symptômes très peu spécifiques, caractérisés par des douleurs musculaires diffuses associées à des arthralgies, asthénie et hyperthermie modérée, ont révélé la présence d'un foyer inflammatoire accompagné d'une nécrose appelée myofasciite à macrophages.

Dans ces lésions a été mise en évidence une concentration anormale de macrophages dans l'enveloppe musculaire avec présence d'inclusion cristalline d'hydroxyde d'aluminium.

Chez la majorité des malades, la réaction inflammatoire a été localisée dans le muscle deltoïde chez l'adulte et dans le quadriceps chez l'enfant, correspondant à l'endroit où sont habituellement injectés les vaccins.

En 1999, sur le conseil du Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins, l'OMS a recommandé d'entreprendre une étude pour établir s'il existe ou non une association entre les MFM localisées et une quelconque affection généralisée.

Les résultats préliminaires des études concernant la persistance à long terme de l'aluminium au point d'injection chez le singe et le rat, ainsi, que chez les sujets présentant des MFM confirme que les MFM ne sont qu'un simple marqueur de la vaccination avec persistance prolongée de l'aluminium au point d'injection.

Plus récemment le conseil scientifique de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), a formulé les recommandations adoptés par ses membres.

L'association entre MFM et un adjuvant aluminique est hautement probable. L'association entre MFM et un syndrome clinique spécifique ne peut être démontrée et aucun syndrome clinique n'est retrouvé en association avec une telle vaccination.

La balance bénéfice/risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique n'est pas remise en cause.

Ces conclusions concordent avec l'avis rendu par le comité scientifique pour la sécurité des vaccins de l'OMS des 16 et 17 décembre 2003.

Diabète de type 1 et vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b et contre les oreillons

La vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b et contre les oreillons ont été mises en cause dans la pathogénie du diabète de type 1.

En Finlande, Karvonen et coll. [53] ont étudié le risque relatif de diabète de type 1 lors d'une enquête d'efficacité après vaccination anti-*Haemophilus influenzae* de type b, sur une cohorte de 128 936 enfants nés avant la généralisation de la vaccination Hib (1983–1985) et une autre cohorte de 116 352 enfants nés après la mise en route du programme de vaccination (1985–1987).

L'incidence et le risque relatif du diabète ont été comparés selon trois groupes :

- enfants non vaccinés ;
- enfants vaccinés à l'âge de trois mois et ayant reçu une injection de rappel ;
- enfants vaccinés seulement à l'âge de 2 ans.

Aucune différence statistiquement significative d'incidence du diabète n'a été mise en évidence entre les enfants non vaccinés et ceux qui avaient été vaccinés à l'âge de 24 mois (risque relatif : 1,01), ni entre ceux vaccinés à l'âge de 3 mois ou à 24 mois (risque relatif : 1,06).

Cette étude, rejette l'hypothèse que la vaccination anti-*Haemophilus influenzae* de type b puisse être responsable dans la survenue d'un diabète insulino-dépendant chez l'enfant.

D'autres études n'ont pas montré non plus d'association entre la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b et le diabète insulino-dépendant [12, 21, 32, 99].

Il n'existe actuellement aucune étude épidémiologique à long terme concernant une association entre la vaccination contre les oreillons et la survenue de diabète de type 1.

Mais d'après les cas publiés la vaccination antiourlienne n'a pas contribué à l'augmentation de l'incidence du diabète [32].

Les effets indésirables observés après vaccination doivent être déclarés à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (anciennement Agence du médicament).

Bibliographie

- [1] American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases. Acellular pertussis vaccine : recommendations for use as the initial series in infants and children. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 282-8.
- [2] Aicardi J, Chevrie JJ. Accidents neurologiques consécutifs à la vaccination contre la coqueluche. *Arch Fr Péd* 1975 ; 32 : 309-18.
- [3] Ajjan N, Triaud R. Les conséquences rénales de la vaccination. *J Therap* 1971 ; 2 : 167-72.
- [4] American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases on infectious diseases. Prevention of poliomyelitis : recommendations for use only inactivated poliovirus Vaccine for routine immunization. *Pediatrics* 1999 ; 104 : 1404-6.
- [5] Andrus JK, Strebel PM, De Quadros CA, *et al.* Risk of vaccine associated poliomyelitis in Latin America 1989-1991. *Bull WHO* 1995 ; 73 : 33-40.
- [6] Autret E, Joinville-Bera AP, Galy-Eyraud C, Hessel L. Purpura thrombopénique après vaccination isolée ou associée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. *Thérapie* 1996 ; 51 : 677-80.
- [7] Bahri J, Boudawara T, Makni S. *et al.* Bécégite généralisée : étude de quatre observations. *Mal Med Infect* 2002 ; 31 : 544-8.
- [8] Bartos HR. Thrombocytopenia associated with rubella vaccination. *NY State J Med* 1972 ; 72 : 499.
- [9] Begg N, Ramsey M, White J, Bozoky Z. Media dents confidence in MMR vaccine. *Br Med J* 1998 ; 316 : 561.
- [10] Bellman MH, Ross EM, Miller DL. Infantile spasms and pertussis immunization. *Lancet* 1983 ; 1 : 1031-34.
- [11] Bernard JG, Laaban J, Lechat S. Néphropathies vaccinales (vaccin TAB-DT). *Presse Méd* 1959 ; 67 : 1511-13.
- [12] Black SB, Lewis E, Shinefield HR. *et al.* Lack of association between receipt of conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes long term follow-up of the HbOC efficacy trial cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 568-9.
- [13] Blumberg DA, Lewis K, Mink CM. *et al.* Severe reactions associated with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine : detailed studies of children with seizures, hypotonic hyporesponsive episodes, high fevers, and persistent crying. *Pediatrics* 1993 ; 91 : 1158-65.
- [14] Breman JG, Hayner NS. Guillain-Barre syndrome its relationships to swine influenza vaccination in Michigan 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1984 ; 119 : 880-9.
- [15] Braun MM, Ellenberg SS. Descriptive epidemiology of adverse events after immunization : reports to the vaccine adverse event reporting system 1991-1994. *J Pediatr* 1997 ; 112 : 10-20.
- [16] Braun MM, Terraciano G, Salive M. *et al.* Report of a US public health service Workshop on hypotonic-hyporesponsive episodes after pertussis immunization. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 5.
- [17] Centers for disease Control. Update vaccine side effects, adverse reactions, contra-indications and precautions. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices. *Morb Mort Wkly Rep* 1996 ; 45 (RR-12) : 1-36.
- [18] Centers for disease Control. Paralytic poliomyelitis United States 1980-1994. *JAMA* 1997 ; 277 : 525-6.
- [19] Centers for disease Control. Poliomyelitis prevention in the United States. Introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice. *Morb Mort Wkly Rep* 1997 ; 46 (RR-3) : 1-25.
- [20] Centers for disease Control. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices : revised recommendations for routine poliomyelitis vaccination. *Morb Mort Wkly Rep* 1999 ; 48 : 590.
- [21] Classen JB, Classen DC. Association between type 1 diabetes and Hib vaccine : causal relation is likely. *Br Med J* 1999 ; 319 : 1133.
- [22] Cockburn WC. Incidents et accidents consécutifs à la vaccination coquelucheuse. *Bull OMS* 1958 ; 1 : 109.
- [23] Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD. *et al.* Nature and rates of adverse children reactions associated with DTP and DT immunization in infants and children. *Pediatrics* 1981 ; 68 : 650-60.
- [24] Czajka H, Wysocki J. Hypotonic-hyporesponsive episodes following vaccination with a combined vaccine against diphtheria, tetanus and pertussis. *Neurol Neuroch Pol* 2004 ; 38 1 Suppl 1 : S 17-24.
- [25] Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001 ; 285 : 1183-5.
- [26] Da Silveira CM, Salisbury DM, De Quadros CA. Measles vaccination and Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997 ; 349 : 14-6.
- [27] Decker MD, Edwards KM, Steinoff MC. Comparison of 13 acellular pertussis vaccine : adverse reaction. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 557-66.
- [28] Dorfman RE, Herweg JC. Live attenuated measles virus vaccine inguinal lymphadenopathy complicating administration. *JAMA* 1966 ; 198, 320-1.
- [29] Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines, a review of adverse events. drug experience. *Drug Saf* 1998 ; 19 : 435-54.
- [30] Du Vernoy TS, Braun MM, the VAERS Working Group. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatrics* 2000 ; 106 (4) : e52.
- [31] Ehrengut W. Über konvulsive Reaktionen nach Pertussis Schutzimpfung. *Dtsch Med Wschr* 1974 ; 11 : 2273-9.
- [32] Elliman D. Vaccination and type 1 diabetes mellitus. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1159-60.
- [33] Farrington PC, Miller E, Taylor B. MMR and autism : further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001 ; 19 : 3632-5.

- [34] Farrington CP, Nash J, Miller E. Case series analysis of adverse reaction to vaccines : a comparative evaluation. *Am J Epidemiol* 1996 ; 143 : 1165-73.
- [35] Gillberg C, Heijbel H. MMR and autism. *Autism* 1998 ; 2 : 423-4.
- [36] Gold MS. hypotonic-hyporesponsive episodes following pertussis vaccination : a cause for concern ? *Drug Saf* 2002 ; 25 (2) : 85-90.
- [37] Goodwin H, Nash M, Gold M. *et al.* Vaccination of children following a previous hypotonic-hyporesponsive episodes. *J paediatr Child Health* 1999 ; 35 : 549-52.
- [38] Greco RG. Urticaria following administration of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987 ; 6 : 876.
- [39] Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P. *et al.* A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 341-8.
- [40] Griffin MR, Ray WA, Livengood JR *et al.* Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *New Engl J Med* 1988 ; 319 : 618-23.
- [41] Griffith AH. Reactions after pertussis vaccine. A manufacturer's experiences and difficulties since 1964. *Br Med J* 1978 ; 1 : 809-11.
- [42] Guérin N, Lequellerc-Nathan M, Rebiere I. *et al.* Surveillance de la poliomyélite et des poliovirus en France. *Bull Epidemiol Hebd* 1997 ; 12 : 51-3.
- [43] Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations* 2006. Paris : Inpes ; 2006.
- [44] Hannick CA, Cohen H. Pertussis vaccine, experience in the Netherlands. In Manclark C. R, Hill J. C ; ed. International Symposium of Pertussis DHEW. *Nat Inst Health Publication n° 79-1830*. U.S. Government Printing Office 1979 ; 279-82.
- [45] Harker P. Primary immunization and febrile convulsions in Oxford 1972-1975. *Br Med J* 1977 ; 2 : 490-3.
- [46] Heijbel H, Ciofi Degli Attim, Harzer E. *et al.* hypotonic-hyporesponsive episodes in eight pertussis vaccine studies. *Dev Biol Stand (Basel)* 1997 ; 89 : 101-3.
- [47] Heller T. Ethical debate. Vaccination against measles-mumps-rubella : is there a case for depending the debate ? How safe is MMR vaccine ? *Br Med J* 2001 ; 323 : 838-40.
- [48] Holt S, Hudgins D, Krishnan KR. *et al.* Diffuse myelitis associated with rubella vaccination. *Br Med J* 1976 ; 2 : 1037-8.
- [49] Hopper JMH. Illness after whooping cough vaccination. *Med Officer* 1961, 106 : 241-44.
- [50] Howsen CP, Fineberg HV. Events following pertussis and rubella vaccines. *JAMA* 1992 ; 267 : 392-6.
- [51] Jackson LA, Carste BA, Malais D. *et al.* Retrospective population-based assessment of medically attended injection site reactions, seizures, allergic responses and febrile episodes after acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 781-6.
- [52] Joinville-Berra AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel LH. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination : a retrospective survey by the French Regional Pharmacovigilance Centers and Pasteur-Merieux serums et vaccins. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15 : 44-8.
- [53] Karvonen M, Cepailitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination : birth cohort study. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1169-72.
- [54] Kazarian EL, Gager WE. Optic neuritis complicating MMR. *Amer J Ophthalm* 1978 ; 86 : 544-7.
- [55] Kaye JA, Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, rubella Vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners : a time trend analysis. *Br Med J* 2001 ; 322 : 460-3.
- [56] Kline LB, Margulies OH. Optic neuritis and myelitis following rubella vaccination. *Arch Neurol* 1982 ; 39 : 443-4.
- [57] Landrigan PJ, Witte JJ. Neurologic disorders following measles vaccination. *JAMA* 1973 ; 223 : 1459-62.
- [58] Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL. *et al.* Decrease in Hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada : a report from impact. *Pediatrics* 2003 ; 112 : 348.
- [59] Lotte A, Wasz-Hoken D, Poisson N. *et al.* BCG complication. *Adv Tuberc Res* 1984 ; 21 : 107 93.
- [60] Mallet R, Labrune B. Vaccination anticoquelucheuse. *Presse Méd* 1967 ; 75 : 23, 1157.
- [61] Mande R, Fillastre C, Pinelli L. A propos des complications de la vaccination BCG. *Ann Pédiat* 1976 ; 23 : 219-25.
- [62] Medical Research Council. Vaccination against whooping cough. Relation between protection in children and results of laboratory tests. *Br Med J* 1956 ; 2 : 454-62.
- [63] Miller E, Goldacre M, Pugh S. *et al.* Risk of aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccination in United Kingdom children. *Lancet* 1993 ; 341 : 979-82.
- [64] Miller E. Collapse reaction after whole cell pertussis vaccination. Pertussis remain a bigger risk than collapse after vaccination. *Br Med J* 1998 ; 316 : 876.
- [65] Update vaccine side effects. Adverse reactions, contraindications and precautions. *Morb Mort Wkly Rep* 1996 ; 45 (RR-12) : 1-34.
- [66] General recommendations on immunization : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mort Wkly Rep* 1994 ; 43 (RR-1) : 1-38.
- [67] Modlin JF, Jabbour JT, Witte JJ, Halsey NA. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine and subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatrics* 1977 ; 59 : 505-51
- [68] Nishi JJ, Kame-Nosomo A, Sarrer KP. *et al.* Bacille Calmette Guérin osteomyelitis. *Ped Inf Dis* 1997 ; 16 : 332-3.

- [69] Nieminen U. Acute thrombopenic purpura following measles, mumps, rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatrica* 1993 ; 82 : 267-70.
- [70] Olin P, Gustafson L, Rasmussen F, Hallander H. *et al.* Efficacy trial of acellular pertussis vaccines. Technical report trial II with preplanned analysis of efficacy, Immunogenicity and safety. Stockholm : Swedish Institute for Infectious Disease Control. 1997 ; 1-65.
- [71] Organisation mondiale de la santé. Surveillance des maladies à virus lents. Leucoencéphalite sclérosante subaiguë. *Rel Épidemiol Hebd* 1983 ; 58 : 80.
- [72] Organisation mondiale de la santé. Comité Consultatif Mondial sur la sécurité des vaccins du 20-21 juin 2002. *Rel Épidemiol Hebd* 2002 ; 77 : 389-94.
- [73] Organisation mondiale de la santé. Comité Consultatif Mondial sur la sécurité des vaccins du 11-12 juin 2003. *Rel Épidemiol Hebd* 2003 ; 78 : 282-4.
- [74] Organisation mondiale de la santé. Vaccins anticoagulocheux. [Note d'information de l'OMS]. *Rel Épidemiol Hebd* 2005, 80 : 29-40.
- [75] Ovetchkine P. Effets secondaires des vaccinations. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 316-20.
- [76] Patja A, Davidkin I, Kurki T. *et al.* Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a 14 years prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 1127-35.
- [77] Peltola H, Patja A, Leinikki P. *et al.* No evidence for measles-mumps and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14 year prospective study. *Lancet* 1998 ; 351 : 1327-8.
- [78] PEV/OMS. Indications et contre-indications pour les vaccins utilisés dans le PEV. *Relev Épidem Hebd* 1984 ; 59 : 13.
- [79] Plotkin SA, Wharton M. Mumps vaccine. In : Plotkin SA, Oreinstein WA. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders co ; 1999. p. 267-92.
- [80] Plotkin SA. Rubella vaccine. *Vaccine*. In : Plotkin SA, Oreinstein WA. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders co ; 1999. p. 409-40.
- [81] Pollock TM, Miller E, Mortimer JY, Smith G. Symptoms after primary immunization with DPT and DT vaccine. *Lancet* 1984 ; 2 : 146-9.
- [82] Rebiere I et les biologistes du réseau Renabourg. La panencéphalite sclérosante subaiguë en France. *Bull Épidemiol Hebd* 1995 ; 36 : 161-3.
- [83] Reinert PH, Herve-Guillot M. Calendrier vaccinal chez l'enfant atopique. *Rev Fr Allergol* 1998 ; 38 : 306-8.
- [84] Rosenthal S, Chen R, Hadler S. The safety of acellular pertussis vaccine vs whole-cell pertussis vaccine. A postmarketing assesment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 ; 150 : 457-60.
- [85] Schonberger LB, Mc Gowan JC, Gregg MB. Vaccine associated poliomyelitis in the United States 1961-1972. *Am J Epidemiol* 1976 ; 104 : 202-11.
- [86] Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Boly AI. *et al.* Guillain-Barré syndrome following vaccination in the national immunization program. United States, 1876-1977. *Am J Epidemiol* 1979 ; 110 : 105-23.
- [87] Smeeth L, Cook C, Fambonne E. *et al.* MMR vaccination and pervasive developmental disorder a case control study. *Lancet* 2004 ; 364 : 963-9.
- [88] Ström J. Further experience of reactions especially of a cerebral nature in conjunction with triple vaccination. *Br Med J* 1967 ; 4 : 320-3.
- [89] Ström J. Reaction of cerebral nature in conjunction with triple vaccination in Sweden. *Series in Immunobiological Standardization*. [Karger ed.] 1970 ; 13 : 157-60.
- [90] Talbot EA, Perkins MD, Silva S, Protingham R. Disseminated Bacille-Calmette-Guerin disease after vaccination : case report and review. *Clin Infect Dis* 1997, 24 : 1139-44.
- [91] Taylor EM, Emery JL. Immunization and cot death. *Lancet* 1982 ; 1, 721.
- [92] Taylor B, Miller E, Farrington CP *et al.* Autism and measles-mumps and rubella vaccine : no evidence for a causal association. *Lancet* 1999 ; 353 : 2026-29.
- [93] Teo SS, Shingadia D. Cases of BCG-associated suppurative lymphadenitis. 22nd annual meeting of the European Society for paediatric infectious diseases ; 2004 May 26-28 ; Tampere, Finland. *Abstract* 2004 ; 311 : 156.
- [94] Tingle AJ, Michell LA, Grace M *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunization in seronegative women. *Lancet* 1997, 349 : 1277-81.
- [95] Vaccine associated poliomyelitis. United-States 1981. *Morb Mort Wkly Rep* 1982 ; 31 : 97.
- [96] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, *et al.* Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998 ; 351 : 637-41.
- [97] Webeil RE, Benor DE. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccine. A review of 124 claims submitted to the National vaccine injury compensation program. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1529-34.
- [98] Veermer-de Bondt PE, Labadie J, Rümke HC. Rate of recurrent collapse after vaccination with whole cell pertussis vaccine : follow up study. *Br Med J* 1998 ; 316 : 902-3.
- [99] White H. Association between type 1 diabetes and Hib vaccine. More research is still needed. *Br Med J* 1999 ; 319 : 1133.
- [100] Zhou W, Pool V, Iskander JK. *et al.* Surveillance for safety after immunization : vaccine adverse event reporting system, United States, 1991-2000. *Morb Mort Wkly Rep* 2003 ; 52 : 1-24.

Vaccinations et législation française

CHAPITRE 10

Variole	85
Diphtérie	85
Tétanos	85
Typhoïde	85
Tuberculose (BCG)	86
Poliomyélite	87
Rougeole et rubéole	87
Vaccins et assurance maladie	88

VARIOLE

L'obligation de la vaccination antivariolique a été suspendue en France en mai 1984, aussi bien la primo-vaccination que les rappels tous les dix ans pour toutes personnes et pour l'exercice de toutes professions.

DIPHTÉRIE

La vaccination diphtérique est obligatoire depuis la loi du 25 juin 1938 pour l'ensemble de la population au cours de la deuxième ou de la troisième année de la vie. Depuis, l'âge de l'obligation vaccinale a été abaissé entre le 12^e et le 18^e mois (loi du 7 septembre 1948), puis avant l'âge de 18 mois (décret du 12 août 1966).

Les personnels visés par l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique (issu de la loi du 18 janvier 1991) doivent recevoir tous les dix ans un rappel avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique. Cette recommandation a été étendue à tous les adultes (avis du CSHPF du 18 mars 2005).

TÉTANOS

Depuis la loi du 24 novembre 1940 (article L. 3111-2), la vaccination tétanique est obligatoire pour les enfants âgés de moins de 18 mois et, depuis la loi du 14 août 1936, chez les militaires. Des rappels sont recommandés à l'ensemble de la population à 6 ans, 11-13 ans, 16-18 ans puis tous les dix ans. Elle est également obligatoire pour les professionnels de santé (art. L. 3111-4 du Code de la santé publique). L'arrêté du 15 mars 1991 et les deux arrêtés du 6 mars 2007 fixent la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné. Cet arrêté a été modifié par l'arrêté du 29 mars 2005 qui complète la liste ses autres établissements (services incendie et de secours).

TYPHOÏDE

L'arrêté du 1^{er} juin 1983 n'exige plus la vaccination antityphoïdique à l'entrée dans les écoles préparant aux diplômes de santé publique. Depuis 1991, le vaccin typhoïde est recommandé pour toute personne exerçant une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyse de biologie médicale (art. L. 3111-4 du Code de la santé publique). Cette obligation ne concerne que

les personnes exposées au risque de contamination (essentiellement celles qui manipulent les selles).

TUBERCULOSE (BCG)

La réglementation relative à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG datant de 1950, a été modifiée par le décret n° 96-775 du 5 septembre 1996, puis par le décret du 30 juin 2004 et l'arrêté du 13 juillet 2004.

Le décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 suspend l'obligation vaccinale par le BCG des enfants et adolescents avant l'entrée en collectivité. La circulaire DGS RI1 n° 2007-318 précise que la vaccination contre la tuberculose reste recommandée pour les enfants qui répondent à l'un de ces critères :

- enfants nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfants dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfants devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfants ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfants résidant en Ile-de-France ou en Guyane ;
- enfants dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUC, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

La même circulaire indique que le BCG reste obligatoire pour les professions listées à l'article R. 3112-2 du Code de la santé publique :

- personnes exerçant une activité professionnelle dans les établissements ou services mentionnés au A de l'article R. 3112-1 ainsi que les assistantes maternelles ;
- personnes exerçant une activité professionnelle dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale ;
- personnels des établissements pénitentiaires, des services de probation et des établissements ou services de la protection judiciaire de la jeunesse ;
- personnel soignant des établissements, et services énumérés ci-après ainsi que personnes au sein de ces établissements, services ou structures, étant suscepti-

bles d'avoir des contacts répétés avec des malades tuberculeux :

- établissements de santé publics et privés, y compris les établissements mentionnés à l'article L. 6141-5,
 - hôpitaux des armées et institution nationale des invalides,
 - services d'hospitalisation à domicile,
 - dispensaires ou centres de soins, centres et consultations de protection maternelle et infantile,
 - établissements d'hébergement et services pour personnes âgées,
 - structures prenant en charge des patients infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine ou des toxicomanes,
 - centres d'hébergement et de réadaptation sociale,
 - structures contribuant à l'accueil, même temporaire, de personnes en situation de précarité, y compris les cités de transit ou de promotion familiale,
 - foyers d'hébergement pour travailleurs migrants ;
 - sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours. D'après le décret n° 2006-1675 du 22 décembre 2006 (JO du 27 décembre 2006 en vigueur le 14 mars 2007), sont dispensées de l'obligation vaccinale les personnes mentionnées aux articles R.3112-1 et R.3112-2 *lorsqu'un certificat médical atteste que cette vaccination est contre indiquée.*
- D'après le même décret, sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation de vaccination par le vaccin BCG, *les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination.* Satisfont également à cette obligation, les étudiants énumérés à l'article R. 3112-1 et les personnes mentionnées à l'article R. 3112-2 qui *présentent une cicatrice vaccinale.* Un arrêté du ministre chargé de la santé après avis du CSHPF détermine les conditions dans lesquelles la cicatrice peut être considérée comme une preuve d'une vaccination par le BCG.

Les contre-indications à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis du Haut Conseil de la santé publique (voir chapitre 8, Contre-indications des vaccinations)

La revaccination par le BCG de la population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose n'est plus indiquée depuis 2004. En conséquence, l'intradermo-réaction à la tuberculine à 5 unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique,

notamment après la vaccination par le BCG. Elle doit être pratiquée :

- pour vérifier l'absence de tuberculose avant une primo-vaccination, exceptée chez les nourrissons de moins de trois mois qui sont vaccinés sans test préalable ;
- au cours des enquêtes autour d'un cas de tuberculose ;
- comme aide au diagnostic de la tuberculose ;
- comme test de référence dans le cadre de la surveillance des professions énumérées aux articles R.3112-1 et R.3112-2 du Code de la santé publique.

Sont abrogés :

- le décret n° 51-953 du 9 juillet 1951 modifié portant règlement d'administration publique pour l'application de la loi n° 50-7 du 5 janvier 1950 rendant obligatoire pour certaines catégories de population la vaccination par le vaccin BCG ;
- le décret du 1^{er} septembre 1952 modifié fixant les dates d'application de la vaccination par le BCG aux différentes catégories de la population soumises obligatoirement à cette vaccination ;
- le décret n° 59-326 du 21 février 1959 en tant qu'il remplace l'article L. 217-1 du Code de la santé publique par des dispositions réglementaires ;
- l'article premier du décret n° 62-1286 du 29 octobre 1962 modifiant les articles L.217-2 et L. 239 du Code de la santé publique ;
- le décret n° 64-417 du 5 mai 1964 complétant le décret du 1^{er} septembre 1952 modifié fixant les dates d'application de la vaccination par le BCG aux différentes catégories de la population soumises obligatoirement à cette vaccination.

Les nouvelles recommandations tiennent dans les dispositions suivantes :

- les articles R. 3112-1 et 3112-2 du Code de la santé publique ;
- le décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du Code de la santé publique (JO 152 du 2 juillet 2004) ;
- l'arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG, et aux tests tuberculiques (JO 174 du 29 juillet 2004) qui déterminent les conditions dans lesquelles la cicatrice pourra être considérée comme une preuve d'une vaccination par le BCG.

POLIOMYÉLITE

L'obligation vaccinale a été instituée par la loi n° 64-643 du 1^{er} juillet 1964 (actuel article L. 3111-3 du Code de la santé publique). Celle-ci a été suivie des décrets d'applications, dont le décret n° 65213 du 19 mars 1965 qui a déterminé les conditions dans lesquelles doivent être pratiquées les vaccinations et les rappels de vaccination.

La vaccination est obligatoire avant l'âge de 18 mois et les rappels doivent être effectués avant l'âge de 13 ans. En outre, tous les sujets âgés de moins de 30 ans au moment de la parution du décret doivent être vaccinés, la vaccination et les rappels étant pratiqués dans un délai de cinq ans. Les rappels ultérieurs auront lieu tous les dix ans.

En cas d'épidémie ou de menace d'épidémie, le préfet peut imposer un nouveau rappel.

Enfin la loi du 1^{er} juillet 1964 oblige le personnel des établissements publics et privés, de soins ou de préventions, à se faire vacciner contre la poliomyélite.

Les techniques de vaccination sont précisées dans les arrêtés du 19 mars 1965 et du 21 février 1966.

L'arrêté du 6 février 1991 fixe les conditions d'immunisation contre la poliomyélite des personnes visées par l'article L. 3111-3. Des compléments d'informations sur ce sujet seront apportés dans le chapitre 14, Vaccinations et médecine du travail.

ROUGEOLE ET RUBÉOLE

La circulaire n° 131 du 29 août 1969 relative à la vaccination rougeole recommande cette vaccination dans les collectivités et pour tous les enfants chez lesquels la survenue de la rougeole comporterait des risques.

La circulaire n° 678 du 18 juin 1982 stipule les mesures prophylactiques à prendre contre la rougeole dans les collectivités d'enfants.

La circulaire n° 714 du 25 novembre 1983 relative à la vaccination contre la rougeole et la rubéole stipule la mise en place d'un programme de promotion de la vaccination contre ces deux maladies.

Une annexe technique à l'attention des médecins de PMI et des médecins scolaires traite des points suivants :

- données sur la morbidité de la rougeole et de la rubéole ;
- modalités pratiques de vaccination contre la rougeole et contre la rubéole, leurs effets secondaires, leurs contre-indications ainsi que leur remboursement par l'assurance maladie ;
- responsabilité en cas d'accident post-vaccinal.

Dans le cadre du programme d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale de l'OMS, la France a proposé les mesures suivantes (celles-ci ont été approuvées par le CSHPF du 18 mars 2005) :

- la première dose de vaccin trivalent est recommandée à 12 mois et non plus à partir de 12 mois et la deuxième dose au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois ;
- deux doses de vaccin trivalent sont recommandées en rattrapage pour les enfants âgés de plus de 24 mois, nés après 1992 et n'en ayant pas déjà bénéficié. Les personnes nées entre 1980 et 1991 doivent avoir reçu au moins une dose du vaccin triple si elles n'ont pas été déjà vaccinées contre la rougeole ;
- chez les adolescentes et les jeunes femmes non vaccinées, la vaccination contre la rubéole est recommandée, tout en s'assurant de l'absence d'une grossesse débutante et en conseillant d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique (pour plus de détails, il faudra se reporter au chapitre 4 sur le calendrier vaccinal).

VACCINS ET ASSURANCE MALADIE

La vaccination étant un acte préventif, elle n'entraîne pas jusqu'en février 1995, dans le cadre légal du remboursement « au titre du risque » des caisses d'assurance maladie.

Toutefois, les frais de certaines vaccinations pouvaient être pris en charge dans certaines conditions.

Ainsi la circulaire n° 63 SS du 5 octobre 1967 permettait le remboursement pour les enfants de moins de trois ans, de toutes les vaccinations obligatoires (poliomyélite, tétanos, diphtérie, BCG) ou recommandés (rougeole, rubéole, coqueluche et depuis 2003 le vaccin pneumococcique conjugué). Les arrêtés du 28 janvier 1993 et 15 novembre 1994 fixaient dans le programme du Fonds national de prévention, d'éducation de l'information sanitaire, la prise en charge de la vaccina-

tion grippale pour les plus de 65 ans, pour les personnes atteintes d'une affection de longue durée, le remboursement du vaccin rougeole-rubéole-oreillons, de la vaccination contre l'hépatite B et du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent avant l'âge de deux ans. L'ensemble de ces dépenses étant pris en charge sur le budget d'Action sanitaire et social des caisses d'assurance maladie.

La loi DDOS (diverses dispositions d'ordre social) du 4 février 1995 a modifié le Code de la sécurité sociale et a fait entrer dans le champ de l'Assurance maladie la prise en charge des vaccinations au titre du « risque », donnant ainsi une base légale à leur remboursement.

Cet article de loi prévoit que la liste des vaccinations prises en charge soit fixée par arrêté ministériel.

L'arrêté du 10 avril 1995 (J.O. du 22 avril 1995) en fixe la liste : coqueluche, diphtérie, hépatite B, infections à *Haemophilus influenzae* type b, oreillons, poliomyélite, rougeole, rubéole, tétanos, tuberculose.

La prise en charge de ces vaccinations est donc à présent possible aussi bien pour les adultes que pour les enfants, même pour les vaccinations non obligatoires.

La grippe ne figure pas sur cette liste et les campagnes annuelles de vaccinations anti-grippe des personnes âgées continueront donc d'être prises en charge sur le Fonds d'action sanitaire et social. L'arrêté du 29 août 2008 fixe la liste des personnes pouvant bénéficier de l'injection du vaccin antigrippal effectuée par l'infirmière selon les modalités prévues à l'article R. 4311-5-1 du Code de la santé publique.

Vaccination et grossesse

CHAPITRE 11

Modifications immunitaires pendant la grossesse 91

Principaux vaccins utilisés en France 92

Indications et contre-indications des vaccins pendant la grossesse 101

La vaccination de la femme enceinte s'impose le plus souvent lors des épidémies qui sévissent dans le monde ou lors d'un voyage dans une zone endémique ou suspecte.

Cependant, on ne peut pas procéder chez la femme enceinte à n'importe quelle vaccination, car certains vaccins peuvent engendrer de réels dangers pour l'embryon et le fœtus. Il est, par ailleurs, nécessaire d'étudier l'innocuité des différents vaccins vis-à-vis de la mère et de son fœtus.

En dehors de ces contextes, il n'est pas inutile d'insister sur l'effet bénéfique de certains vaccins, aussi bien pour la mère que pour son enfant. La gravité de certaines maladies infectieuses virales ou bactériennes contractées pendant la grossesse et chez le nouveau-né reste réelle.

Au cours des derniers mois de la grossesse, les anticorps maternels traversent la barrière placentaire. Ainsi, l'enfant à sa naissance possède des anticorps de type IgG qui correspondent sensiblement à ceux de la mère. Nous connaissons l'exemple de la vaccination tétanique et l'effet protecteur qu'elle procure chez le nouveau-né vis-à-vis du tétanos ombilical et néonatal, fréquent dans les pays en voie de développement.

Ce chapitre a pour but de préciser les vaccins qui peuvent être recommandés ou administrés chez la femme enceinte sans risque ni pour la mère, ni pour son enfant.

L'hyperthermie est le principal danger de la vaccination pendant la grossesse ; elle peut être la cause d'un avortement spontané ou d'un accouchement prématuré.

MODIFICATIONS IMMUNITAIRES PENDANT LA GROSSESSE

Deux questions méritent d'être posées avant la vaccination d'une femme enceinte :

- le fœtus est-il capable de répondre à la stimulation antigénique pendant la grossesse ?
- la grossesse peut-elle modifier la réponse immunitaire à la vaccination ?

La grossesse détermine des changements des mécanismes de réponse immunitaire caractérisés par une diminution de l'immunité à médiation cellulaire ; en revanche, la majorité des études effectuées n'a pas révélé des modifications apparentes de l'immunité humorale. Le taux sérique des IgM est normal mais les IgA sécrétoires sont diminuées.

Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, le fœtus est capable de répondre à la stimulation antigénique et à synthétiser assez tôt certaines classes d'anticorps. Gill [16], dans son étude a démontré que 42 % des enfants issus de femmes vaccinées contre le tétanos pendant la grossesse, avaient des IgM à la naissance avec une augmentation de la stimulation des lymphocytes vis-à-vis de l'anatoxine tétanique.

Les lymphocytes B sont décelés entre la huitième et la dixième semaine de la vie fœtale et les lymphocytes T, dès la vingtième semaine. Au troisième trimestre de la grossesse, les T3 et T4 sont approximativement équivalents aux taux adultes, tandis que les T8 sont relativement bas. La synthèse du complément commence tôt, dès la huitième semaine.

On a pu déceler des traces d'IgM dès la dixième semaine de la vie fœtale et de très faibles quantités

d'IgG à partir de la douzième semaine ; par contre le fœtus est incapable de synthétiser lui-même l'IgA, l'IgD, l'IgE.

La phagocytose et l'immunité spécifique des macrophages sont décelées chez le fœtus dès les deux premiers mois de la grossesse, mais la capacité de phagocytose et de destruction des micro-organismes n'est pas encore très bien connue.

Seules les IgG maternelles, grâce aux propriétés de leur fragment Fc sont capables de traverser de façon active le placenta. L'immunité humorale du nouveau-né est donc essentiellement une immunité passive qui fait appel à la transmission active d'une immunité de la mère à l'enfant.

Les modifications humores et biologiques peuvent dans certains cas altérer la réponse à la stimulation antigénique pendant la grossesse. En effet, on note une augmentation d'au moins 100 fois la concentration des oestrogènes, et de 500 à 600 fois de la progestérone déterminant une diminution du taux des interleukines, ainsi qu'une augmentation des monocytes et une diminution du taux des IgG de 15 à 30 %, proportionnelle à l'hémodilution.

Aucune modification des IgA et des IgM n'a été observée. La réponse primaire et secondaire après vaccination tétanique, grippale et poliomyélitique est normale ; la diminution de l'immunité à médiation cellulaire est relativement mineure.

La vaccination de la femme enceinte présente un double intérêt :

- prévenir la maladie et ses conséquences pendant la grossesse ;
- assurer une immunité du nouveau-né dans les premiers mois de la vie.

PRINCIPAUX VACCINS UTILISÉS EN FRANCE

Vaccins viraux

Vaccins à virus vivants atténués

Ces vaccins présentent un danger éventuel.

Variole

Actuellement abandonnée, elle a été rendue responsable de vaccine généralisée chez le nouveau-né.

La primo-vaccination antivariolique provoque une virémie temporaire et représente une menace pour l'embryon. Les cas rapportés d'atteinte de l'embryon après vaccination antivariolique ont été observés chez des femmes enceintes, ayant reçu une primo-vaccination variolique pendant le premier trimestre de leur grossesse. Ces cas restent cependant exceptionnels, une vingtaine d'observations ont été publiées dans la littérature médicale dont la première remonte à Jenner, en 1809 et la dernière à Harley et coll., en 1972. Du fait de l'abandon de cette vaccination, ce risque est maintenant exclu sauf en cas d'éventuelle guerre bactériologique utilisant le virus variole comme arme.

Poliomyélite par le vaccin buccal Sabin

À la suite d'une campagne de vaccination avec du vaccin antipoliomyélitique à Bâle (1961-1962), Just et Burgin-Wolf [21] ont étudié rétrospectivement les conséquences de cette vaccination chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de la grossesse.

En conclusion de leur étude, ces auteurs n'ont pu faire la preuve ni du danger, ni de l'innocuité du vaccin antipoliomyélitique buccal pendant la grossesse, car leur série était trop restreinte pour avoir une valeur statistique valable. Ils conseillent cependant de ne pas vacciner les femmes enceintes pendant le premier trimestre de leur grossesse.

Tulinius et Zachau-Cristensen [52] au Danemark ont étudié l'effet de la vaccination antipoliomyélitique buccal type 1, chez la femme enceinte. Vingt cinq mille enfants nés de mères ayant été vaccinées dans les premiers mois de leur grossesse ont été examinés, aucune incidence fâcheuse avec ce vaccin n'a pu être enregistrée.

Prem et coll. [42] ont vacciné 310 femmes enceintes dont 69 avant la vingtième semaine d'aménorrhée. Ils ont noté une séroconversion comparable à celle observée en dehors de toute grossesse, sans augmentation du taux d'avortement ou des malformations congénitales.

Lors de l'épidémie de poliomyélite en Finlande en 1984, une vaccination de masse a été entreprise avec le vaccin poliomyélitique buccal assurant une couverture vaccinale de 94 % de la population finlandaise. Les femmes enceintes n'ont pas été exclues de la vaccina-

tion. L'étude des résultats n'a pas montré une augmentation du risque d'anomalies congénitales parmi les enfants de mères vaccinées pendant le premier trimestre de la grossesse.

D'autres études ont montré l'absence totale de risque de la vaccination antipoliomyélitique par voie orale pendant la grossesse [25, 28].

Le *Special Advisory Committee*, dans une enquête effectuée entre 1961 et 1964 [49], où 100 millions de doses de vaccin oral ont été administrées à des communautés comprenant des femmes enceintes, confirme qu'aucune donnée ne permet de contre-indiquer cette vaccination pendant la grossesse. Plus récemment, l'ACIP [32] conseille en cas de protection d'urgence contre la poliomyélite, l'administration sans risque du vaccin oral ou injectable tandis que Goodman et coll. [18] déconseillent le vaccin oral pendant la grossesse.

On peut administrer sans risque les vaccins vivants atténués aux enfants d'une mère enceinte.

Rubéole

La rubéole, maladie bénigne de l'enfant et de l'adulte, est redoutée chez la femme enceinte au cours des premiers mois de la grossesse. On sait en effet depuis les travaux de Gregg en 1941, que le virus de la rubéole, peut provoquer chez l'embryon des lésions qui laissent des malformations définitives.

L'analyse des données du réseau Rénarub [38] corroborée par l'InVS montre une chute significative de l'incidence de la rubéole chez les femmes enceintes, passant de 45 pour 100 000 naissances vivantes en 1982 à 3,6 pour 100 000 en 2001. Parallèlement le nombre de rubéoles congénitales malformatives est passé de 38 cas en 1985 à 6 cas en 2001 et à 2 cas respectivement en 2004 et 2005.

Plus récemment le nombre total d'infections rubéoleuses maternelles signalées par les biologistes du réseau Rénarub [38], a été de 200 (90 en 2004 et 110 en 2005) et le nombre d'infections certaines ou probables a été de 26 (respectivement 10 et 16) ce qui correspond à des taux d'incidence respectifs de 1,3 et 2,1 cas pour 100 000 naissances vivantes. Ces 26 infections ont conduit à la naissance de 4 enfants atteints de rubéole congénitale malformative et 5 interruptions de grossesse. Le terme de grossesse est connu pour 25 femmes. L'infection a été datée avant la 12^e SA (semaine d'aménorrhée) chez 10 femmes (40 %) entre 12 et 18 SA chez 9 femmes (53,6 %) et après 18 SA chez 6 femmes (24 %).

Le taux d'incidence annuel (pour 100 000 naissances vivantes) des infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées en France métropolitaine par Rénarub était de 0,78 en 2004 et 1,68 en 2005 et celle des RCM de 0,26 en 2004 et 2005.

L'âge moyen des femmes enceintes infectées était de 23 ans (extrêmes de 16 à 40 ans), les taux d'infection les plus élevés sont observés chez les femmes âgées de 15 à 19 ans (tableau 11-1).

Tableau 11-1. Répartition du nombre de cas des infections rubéoleuses notifiées en France métropolitaine en fonction des définitions des cas, d'après le réseau Rénarub [5].

ANNÉE	2001	2002	2003	2004	2005
Nombre de cas notifiés par les laboratoires	164	141 ¹	111 ²	90	110
Cas exclus	125	120	96	80	94
Primo ou réinfections possibles	8	12	12	11	5
Perdus de vues ou manque d'information	17	9	1	3	9
Absence de grossesse	57	64	50	21	22
Immunité anti-rubéoleuse antérieure à la grossesse	38	35	33	44	55
Cas certains et probables	39	21	15	10	16
Nombre d'infections congénitales	21	11	9	3	9
Rubéole congénitale malformative	6	1	2	2	2
Rubéole malformative	1	1	1	0	0
Infection rubéoleuse non malformative ou état clinique inconnu	14	9	6	1	7

1. 3 cas d'infection possible signalés en 2002.

2. 1 cas d'infection possible signalé en 2003.

Comme le soulignent les biologistes de Rénarub, même si le taux d'incidence annuel de RCM est inférieur à 0,5 cas pour 100 000 NV en France depuis 2002, la survenue de dix-vingt infections maternelles chaque année témoigne d'une circulation résiduelle du virus, notamment chez les jeunes adultes.

Le rattrapage de vaccination des 16–45 ans est insuffisant, et la recommandation de vaccination des femmes séronégatives après l'accouchement insuffisamment appliquée.

Des efforts visant à améliorer le niveau de couverture vaccinale (87 %) en 2004 doivent être poursuivis, en particulier auprès des adolescentes et des jeunes femmes en âge de procréer non immunes qui sont le plus à risque d'infection. Le contrôle de l'immunité peut se faire à l'occasion d'une contraception. La vaccination doit être proposée à toute femme avec une sérologie prénatale négative ou si l'immunité est inconnue et réalisé immédiatement après l'accouchement et avant la sortie de la maternité.

La grossesse est une contre-indication formelle à la vaccination bien qu'aucune étude entreprise jusqu'alors, n'ait permis d'affirmer que le vaccin de la rubéole pouvait avoir un effet tératogène sur l'embryon. Afin d'éviter toute grossesse, une contraception est indiquée un mois avant et deux mois après.

Dès 1973, nous avons attiré l'attention sur les deux aspects de la vaccination contre la rubéole chez la femme enceinte [2]. Nous avons tiré les deux conclusions suivantes :

- l'existence d'une contamination in utero du fœtus attestée par l'isolement du virus vaccinal soit du placenta, soit du tissu fœtal ;
- l'absence de tératogénicité du virus vaccinal. Aucune observation ne faisait mention d'une relation de cause à effet entre une vaccination au cours de la grossesse et l'existence d'une embryopathie ou d'une fœtopathie à la naissance.

Ces deux données fondamentales ont été retrouvées dans l'étude de Modlin et coll. [29], où 343 femmes ont été vaccinées trois mois avant ou après la conception. Les 172 nouveau-nés étaient indemnes de rubéole congénitale, clinique ou sérologique ; dans neuf cas, le virus a été isolé soit du placenta, soit du tissu fœtal. Preblud [41] ne signale aucune malformation parmi les 264 naissances à terme d'enfants vivants dont 112 femmes étaient connues pour être réceptives à la rubéole au moment de la vaccination.

De janvier 1971 à décembre 1988, 959 femmes enceintes ayant reçu une vaccination rubéoleuse dans les trois mois suivant ou précédant la date présumée de la conception, enregistrées auprès du CDC, ont fait l'objet d'une enquête prospective visant à déterminer le risque d'anomalies fœtales après exposition au vaccin [31].

Les données recueillies avant l'introduction aux États-Unis du vaccin rubéole RA 27/3 en 1979 chez 538 femmes enceintes vaccinées soit avec le vaccin Cendehill, soit avec le HPV-77, n'ont pas permis de mettre en évidence chez leurs nouveau-nés des anomalies compatibles avec le syndrome de rubéole congénitale.

Depuis 1979, date à laquelle le vaccin RA 27/3 a été autorisé aux États-Unis, 635 femmes enceintes ont été immunisées avec ce vaccin. Parmi celles-ci, 522 ont mené leur grossesse à terme et ont donné naissance à des enfants indemnes de toute anomalie compatible avec le syndrome de rubéole congénitale [31, 32]. Les détails de ces résultats sont consignés dans le tableau 11-2.

Bien qu'aucune anomalie compatible avec la rubéole congénitale n'ait été signalée chez les 522 nouveau-nés, on sait que le virus vaccinal est capable de traverser le placenta et d'infecter le fœtus. Environ 2 % des enfants nés de femmes non immunes vaccinées présentaient des signes sérologiques d'infection infraclinique, quelle que soit la souche du vaccin. En revanche, si le pourcentage d'isolement du virus rubéoleux dans le produit de conception n'est que de 4 % pour le vaccin RA 27/3 (1 sur 28), il est de 20 % pour le vaccin Cende-

Tableau 11-2. Issues de la grossesse de 635 femmes enceintes vaccinées par le vaccin rubéole RA 27/3 (1971-1988).

ÉTAT IMMUNITAIRE AVANT VACCINATION	NOMBRE DE FEMMES VACCINÉES	NAISSANCES VIVANTES	AVORTEMENTS SPONTANÉS ; MORT-NÉS	AVORTEMENTS PROVOQUÉS	ISSUE INCONNUE
Réceptive	224	172	11	30	13
Immune	32	30	1	0	1
Inconnue	379	320	8	24	28
Total	635	522	20	54	42

hill et le HPV 77 (17 sur 85). Ces chiffres montrent que le risque d'infection in utero par le vaccin RA 27/3 est minime [29, 31, 40, 44] et le risque de rubéole congénitale est estimé de 0 à 1,6 % pour le vaccin RA 27/3 [40].

En fonction de ces résultats, l'ACIP et le CTV donnent les recommandations suivantes :

- la grossesse reste une contre-indication à la vaccination contre la rubéole ;
- en cas de vaccination par inadvertance dans les trois mois précédant ou suivant la conception, le risque de rubéole congénitale est si minime qu'il ne nécessite pas une indication d'interruption de grossesse. Mais la décision définitive appartient en dernier ressort à la patiente et son médecin.

Une vaccination par inadvertance pendant la grossesse ne peut justifier qu'exceptionnellement une interruption volontaire de grossesse.

Varicelle

La varicelle chez la femme enceinte reste rare, sa fréquence est estimée à 0,05-0,07 % de toutes les grossesses aux États-Unis [48], mais, dans 17 % des cas, on note une infection in utero, d'où la rareté des malformations congénitales.

La fréquence de la contamination fœtale augmente avec l'âge de la grossesse, elle est de 5 % au cours du premier trimestre, 10 % au cours du deuxième trimestre et 25 % au cours du troisième trimestre. Il y a une prépondérance d'atteinte du fœtus du sexe féminin, estimée à 74 %. D'après Enders et coll. [13], le risque d'embryopathie due à la varicelle est approximativement de 2 % lorsque l'infection maternelle survient entre la 13^e et la 20^e semaine de grossesse [13, 22, 48], taux nettement inférieur au 85 % observé après rubéole.

En France, d'après les données recueillies par les médecins sentinelles, l'incidence de la varicelle en 2000 est estimée à 690 000 cas, soit à peu près l'équivalent du nombre annuel de naissances.

Deux complications majeures peuvent survenir si la femme enceinte est atteinte de varicelle :

- 10 à 20 % des femmes atteintes développent une *pneumopathie varicelleuse* avec une mortalité importante dans 40 % des cas ;

– un *syndrome de varicelle congénitale*.

L'existence des malformations congénitales dues à la varicelle pendant la grossesse a été rapportée pour la première fois en 1947 par Laforet et coll. [23], mais c'est en 1970 que Strabstein et coll. [50] ont réalisé une description complète des signes cliniques de la varicelle congénitale : atteinte oculaire avec microphthalmie, chorioretinite, cataracte, atrophie optique, atrophie cérébrale corticale, hypotrophie cérébelleuse avec convulsions, microcéphalie et arriération mentale. Il s'y associe le plus souvent une hypoplasie d'un ou plusieurs membres avec des doigts rudimentaires et des cicatrices pigmentées de lésions au niveau des membres.

Entre 1997 et 2001, environ 2 600 enfants de moins de 16 ans ont été hospitalisés en moyenne chaque année, en France métropolitaine, soit une incidence de 21,5 pour 100 000 habitants dans ce groupe d'âge [8].

En France le risque de fœtopathie varicelleuse est estimé à 0,42 % si la varicelle maternelle survient avant la 13^e semaine de gestation et varie de 1,2 à 2,6 % entre la 13^e et la 20^e semaine ; d'après ces résultats, le nombre de varicelles congénitales pourrait être de 1,5 à 3,5 cas par an [13].

Aucune anomalie compatible avec un syndrome de varicelle congénitale, n'a été observée chez les nouveau-nés de 300 femmes enceintes vaccinées par inadvertance contre la varicelle, trois mois avant ou à n'importe quel moment de la grossesse.

Par ailleurs un enfant âgé de 12 mois a présenté une trentaine de vésicules varicelleuses 24 heures après vaccination. Il a contaminé sa mère bien portante enceinte de cinq à six semaines. En effet, celle-ci a présenté une centaine de vésicules 16 jours plus tard. Après avortement thérapeutique la recherche du virus varicelle à partir du tissu fœtal s'est révélée négative [46].

Dès 1973, au Japon Takahashi et coll., ont mis au point, un vaccin vivant atténué avec la souche OKA préparé sur cellules diploïdes humaines. Ce vaccin a été largement utilisé au Japon, d'abord chez des enfants séronégatifs bien portants, puis chez des enfants soumis à une chimiothérapie immunodépressive ou fragilisés par une maladie chronique. La tolérance clinique et l'efficacité sérologique et clinique, d'après plusieurs études effectuées depuis lors sont excellentes ; mais actuellement il est encore trop tôt pour connaître la durée exacte de l'immunité du vaccin varicelle, qui est estimée à au moins 20 ans [4].

Afin de prévenir les rares malformations dues à la varicelle, ce vaccin pourrait être indiqué chez les femmes séronégatives en âge de procréer, mais il reste formellement contre-indiqué chez la femme enceinte.

Deux vaccins varicelle souche OKA (Varivax® et Varilix®) sont commercialisés en France. Les recommandations de ces vaccins sont indiquées dans le chapitre concernant le calendrier des vaccinations.

Fièvre jaune

La vaccination antiamarile s'impose lors d'un voyage dans les régions d'endémie ou infectées de fièvre jaune en Afrique et en Amérique intertropicale. Elle est également exigée chez les voyageurs en provenance de ces mêmes régions.

Notter et coll. [36] ont observé un cas de décollement prématuré du placenta après vaccination antiamarile ayant entraîné la mort du fœtus et des accidents graves de néphrose-néphrite au sixième mois de la gestation. Dans ce cas, la pathogénie allergique est retenue, elle serait déterminée par l'injection des protéines de l'œuf.

Tsai et coll. [52], lors d'une campagne de vaccination de masse à Trinidad contre la fièvre jaune ont recherché les IgM spécifiques et les anticorps neutralisants contre la fièvre jaune et la dengue, à partir du sang maternel et du cordon ombilical. Parmi les 41 enfants testés, un seul d'entre eux avait des IgM et des anticorps neutralisants antiamarils indiquant une infection congénitale sans anomalies malformatives. Par ailleurs, chez un autre enfant un cas de dengue congénital a été diagnostiqué. En conclusion ces auteurs contre-indiquent la vaccination antiamarile pendant la grossesse.

Pour certains auteurs, la vaccination contre la fièvre jaune pendant la grossesse semble dénuée de danger. Nasidi et coll. [34] ainsi que Monath [30] estiment très faible la contamination du fœtus, probablement de l'ordre de 1 à 2 % mais elle n'a jamais été associée à une anomalie congénitale. Par ailleurs, du fait de la mauvaise réponse post-vaccinale, une revaccination serait nécessaire en cas de persistance du risque d'exposition.

Falk [14] conseille d'éviter le vaccin antiamaril dans les premiers mois de la grossesse, tandis que d'autres déconseillent formellement cette vaccination chez la femme enceinte. En France, le Comité technique des vaccinations tolère le vaccin amaril à partir du quatrième mois de grossesse si les circonstances épidémiologiques l'imposent [19].

L'ACIP conseille cette vaccination chez la femme enceinte lorsque le risque de la maladie est plus important que celui de la vaccination [33].

Rougeole

Le rôle tératogène du virus de la rougeole n'est pas prouvé, et du fait de la rareté de la rougeole chez l'adulte, cette vaccination est exceptionnellement envisagée et reste sans intérêt et inutile chez la femme enceinte. Le vaccin étant un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué pendant la grossesse, mais en cas de vaccination par inadvertance d'une femme enceinte, il n'y a pas lieu de préconiser un avortement thérapeutique.

L'ACIP recommande d'éviter toute grossesse dans les trois mois après vaccination et au moins 30 jours avant [33].

Oreillons

La vaccination ourlienne n'est jamais envisagée chez la femme enceinte. Yamauchi [53], dans son étude chez 45 femmes enceintes vaccinées contre les oreillons ayant subi un avortement thérapeutique, a isolé dans deux cas le virus ourlien à partir du placenta sans anomalies chez le fœtus, tandis que Emanuel et Ansell [12] rapportent quelques anomalies congénitales chez un enfant issu de mère vaccinée pendant la grossesse, sans établir avec certitude une relation de cause à effet.

D'après l'ACIP [32], le virus vaccinal anti-ourlien infecte le placenta et le fœtus, mais il n'existe aucune preuve qu'il détermine des malformations congénitales. Il est recommandé chez la femme en âge d'avoir des enfants d'éviter toute grossesse dans les trois mois suivant la vaccination et au moins un mois avant. Par ailleurs, ce vaccin comme tout vaccin vivant atténué reste contre-indiqué chez la femme enceinte, mais une vaccination effectuée par mégarde ne justifie pas une interruption de grossesse.

Vaccins à virus tués ou inactivés

Poliomyélite par le vaccin inactivé Salk

La vaccination antipoliomyélitique par le vaccin inactivé est efficace et bien tolérée. La possibilité d'une atteinte du fœtus lorsque la mère est vaccinée pendant le premier trimestre de la grossesse est inexistante. Aucune étude dans la littérature médicale ne fait men-

tion d'une augmentation du taux des malformations fœtales ou d'avortement après vaccination pendant la grossesse.

Geisendorf [15] a vacciné, avec le vaccin poliomyélitique inactivé Salk, 342 femmes enceintes, entre le quatrième et le sixième mois de leur grossesse. La vaccination n'a provoqué aucune réaction locale ou générale et n'a donné lieu à aucun accident. La vaccination a entraîné une augmentation du taux des anticorps qui sont transmis au nouveau-né. Cette immunité passive transmise a disparu avant le sixième mois. Martin du Pan et coll. cités par Geisendorf ont prélevé, au moment de l'accouchement, du sang de 62 femmes vaccinées dans les six derniers mois de la grossesse. Toutes avaient des anticorps et aucune réaction post-vaccinale n'a été notée. L'ACIP [32] conseille le vaccin inactivé chez la femme enceinte.

Grippe

Le vaccin antigrippal est un vaccin inactivé obtenu par cultures de diverses souches de Myxovirus influenzae dans les liquides extra-embryonnaires d'œufs de 10 à 12 jours. L'efficacité du vaccin tient à sa parenté antigénique avec les souches en circulation.

Plusieurs auteurs ont montré dans leurs études l'efficacité sérologique du vaccin grippal chez la femme enceinte qui en outre, protège les nouveau-nés pendant au moins les quatre premiers mois de la vie. Le titre d'anticorps observé à la naissance décline rapidement pendant les premiers mois pour disparaître vers les cinquième ou sixième mois.

En raison des risques d'avortement que peut faire courir la grippe chez la femme enceinte, divers auteurs préconisent cette vaccination pendant la grossesse [9]. D'ailleurs jusqu'à présent, aucun incident fâcheux n'a pu être enregistré chez les femmes enceintes vaccinées contre la grippe, en dehors de l'observation d'embryopathie avec atteinte neurologique de Sarnat et coll. [47], après vaccination avec la souche grippale New Jersey, sans preuve d'une relation de cause à effet. Ce vaccin largement utilisé lors de l'épidémie de grippe porcine qui a sévi aux États-Unis en 1976, n'a jamais été commercialisé en France.

Le vaccin grippal étant inactivé est bien toléré pendant la grossesse. Une étude de la vaccination grippale chez plus de 2000 femmes enceintes, rapportée par le CDC [9], n'a pas montré d'anomalies malformatives ou autres chez le fœtus. En outre, ce vaccin est particuliè-

rement indiqué chez les femmes enceintes atteintes d'une maladie chronique ou métabolique.

Dans le calendrier vaccinal 2008 [6], le CTV/HCSF ne recommande pas la vaccination généralisée de la femme enceinte contre la grippe saisonnière en l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de ce vaccin dans cette situation ainsi que sur l'impact de la grippe durant la grossesse, tant chez la mère que chez le fœtus.

Toutefois, il rappelle que les femmes enceintes ayant des facteurs spécifiques de risques (voir le chapitre 4, Calendrier des vaccinations) peuvent être vaccinées contre la grippe au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse et que celles présentant un risque élevé de complications associées à la grippe peuvent être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse.

Enfin, pour les femmes sans facteur de risque spécifique qui accouchent durant la période de circulation virale, et dont l'enfant présente des facteurs de risque, une vaccination est recommandée et devrait être pratiquée à la maternité [6].

Rage

Les vaccins phéniqués employés autrefois, cultivés sur broyats de cerveaux d'animaux ont été délaissés ces dernières années au profit des vaccins inactivés obtenus sur cellules diploïdes humaines ou Vero, totalement dépourvues de cellules nerveuses.

Chez la femme enceinte, la question de l'innocuité pour le fœtus de la vaccination rabique est fréquemment posée. En raison de la gravité de la rage, la vaccination pendant la grossesse doit être effectuée en cas de contamination suspecte ou certaine.

Une étude rétrospective auprès des centres antirabiques en France nous a permis de colliger une douzaine d'observations de traitement antirabique en pré ou post-exposition pendant la grossesse [3].

Sur les dix observations de vaccinations de femmes enceintes en post-exposition, sept d'entre elles ont été vaccinées aux jours 0, 3, 7, 14, 30 et 90 avec le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines ; les trois autres avec le vaccin souriceaux nouveau-nés, aux jours 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 par voie sous-cutanée et aux jours 10, 14, 30 et 90 par voie intradermique. Cette étude a montré la parfaite innocuité de cette vaccination pendant la grossesse. Aucune complication n'a été notée ni chez la femme enceinte, ni chez son nouveau-né qui était indemne de toutes anomalies malformatives ou

autre à la naissance. Mais malgré l'absence d'anomalies, ces observations ne nous permettent cependant pas d'éliminer tout risque du fait du nombre peu élevé des cas que nous rapportons.

Chutivongs et Wilde [10] ont vacciné par le vaccin rabique Vero, 21 femmes enceintes, mordues par un animal atteint de rage confirmée au laboratoire ; neuf d'entre elles ont été vaccinées par voie intramusculaire et onze autres en intradermique. Une surveillance clinique a eu lieu pendant toute la durée de la grossesse. Les réactions secondaires observées étaient modérées et transitoires et n'ont pas nécessité de traitement. Il n'a été constaté aucun cas de rage après un an de surveillance, ni chez la mère ni chez son nouveau-né.

Les réactions secondaires après vaccination devraient être équivalentes à celles observées généralement en dehors de toute grossesse, à savoir exceptionnelles, avec le vaccin cultivé sur cellules diploïdes ou Vero, plus fréquentes et plus importantes avec le vaccin cultivé sur souriceaux nouveau-nés.

Par ailleurs, à cause du taux de mortalité de 100 % après rage et malgré les réactions que nous pouvons observer, un traitement antirabique post-exposition s'impose d'office chez la femme enceinte mordue par un animal enragé ou suspect de rage.

Hépatite virale B

Après dix ans d'essais cliniques et l'injection de plusieurs millions de doses dans le monde, le vaccin préparé par l'institut Pasteur, en collaboration avec Maupas, à partir de plasma de porteur sains de l'AgHBs, l'Hevac B®, a montré une innocuité et une efficacité totale. Ce vaccin dit de première génération a été remplacé par trois vaccins produits par recombinaison génétique, les seuls actuellement autorisés en France ; l'un d'entre eux est préparé sur cellules CHO, les deux autres sur levures de bière, la *Saccharomyces cerevisiae*.

L'effet de l'AgHBs sur le développement fœtal n'a pas été évalué. Cependant, comme pour tous les autres vaccins inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets secondaires chez le fœtus. L'utilisation chez la femme enceinte nécessite que l'on mette en balance les avantages escomptés et les risques éventuels. Cette vaccination peut être indiquée à l'occasion d'un séjour prolongé en zone à haute endémicité.

Hépatite A

Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, l'amélioration constante des conditions d'hygiène a eu des conséquences sur l'épidémiologie de la maladie. Les contacts avec le virus de l'hépatite A (VHA) deviennent de plus en plus tardifs en France. Les adultes, mis à l'abri du risque infectieux au cours de leur enfance, sont réceptifs à l'infection. Celle-ci atteint particulièrement les voyageurs se rendant en pays d'endémie, les sujets en contact avec les malades ou lors de flambées épidémiques, les personnes exposées professionnellement à un risque particulier.

Deux vaccins à virus entiers inactivés contre l'hépatite A sont actuellement disponibles en France (Havrix® et Avaxim®). Ces deux vaccins sont cultivés sur cellules diploïdes humaines et sont adsorbés sur hydroxyde d'alumine.

Aucune étude n'a été faite en ce qui concerne la vaccination pendant la grossesse. Il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foeto-toxique du vaccin contre l'hépatite A, lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le vaccin pendant la grossesse, sauf en situation de risque important de contamination. Comme pour tout vaccin viral inactivé, on ne doit pas s'attendre à observer des effets secondaires sur l'embryon ou le fœtus. L'effet de l'administration du vaccin durant l'allaitement n'a pas été évalué [19].

Vaccins bactériens

Vaccins classiques

Tuberculose

Le BCG, comme le bacille de Kock, n'a pas d'action tératogène, mais de nombreux auteurs déconseillent cette vaccination pendant la grossesse. En cas de contamination, on pourra instituer une chimiothérapie antituberculeuse.

Coqueluche

Le vaccin coquelucheux à germes entiers introduit en France en 1959 s'est généralisé en 1966. Très rapidement une chute importante de la morbidité et de la mortalité fut observée. Le vaccin coquelucheux à germes entiers est le vaccin le plus réactogène des vaccins de l'enfance. Les réactions générales sont dominées par

l'hyperthermie qui peut déclencher un avortement ou un accouchement prématuré. Ce vaccin n'est plus commercialisé en France. Il était donc imprudent de vacciner une femme enceinte, surtout que l'indication de cette vaccination se pose rarement chez l'adulte.

Cependant, il est à signaler que l'épidémiologie de la coqueluche s'est modifiée en France ces dernières années, suite à la baisse de l'immunité post-vaccinale et l'absence de rappels naturels ou vaccinaux, avec atteinte, non seulement, des enfants mais aussi des adultes d'où l'intérêt du rappel à 11-13 ans avec un vaccin combiné acellulaire. Les nouveaux vaccins acellulaires ont les mêmes contre-indications que les vaccins à germes entiers.

Choléra

Aucun vaccin cholérique n'est fabriqué et commercialisé en France. Depuis 1973, cette vaccination n'est plus recommandée par l'OMS et n'est plus exigée des voyageurs, dans les territoires d'endémie depuis 1973.

Un nouveau vaccin buvable contre le choléra (Dukoral®), contenant le *Vibrio cholerae* 01 *Inaba* inactivé par la chaleur, le *V. cholerae* Ogawa inactivé par le formaldéhyde et la sous-unité B de la toxine cholérique recombinante (rCTB) produite dans *Vibrio cholerae* 01 *Inaba* n'est plus disponible actuellement en France. Ce vaccin est indiqué chez les adultes et les enfants de deux ans et plus se rendant dans des régions où la maladie est endémo/épidémique.

Actuellement, d'après le laboratoire producteur de ce vaccin, il n'y a pas de données expérimentales sur la toxicité de la reproduction. Une évaluation du rapport bénéfice/risque, le vaccin peut être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent, bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée.

Anatoxines

Diphtérie

Le vaccin diphtérique monovalent n'est pas commercialisé en France, les seuls vaccins disponibles sont combinés à d'autres vaccins.

L'immunisation diphtérique est mal supportée par les adultes, déterminant des réactions fréquentes à type d'hyperthermie, occasionnant des avortements spontanés ou des accouchements prématurés chez la femme enceinte. Plusieurs auteurs déconseillent formellement cette vaccination au cours de la grossesse.

En France, cette vaccination ne s'impose pas pendant la grossesse. Cependant elle peut être recommandée à l'occasion d'un séjour prolongé dans un pays d'endémie, avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique, (Revaxis®) soit environ 1/10^e de la dose pour enfant.

Tétanos

En Europe, le tétanos obstétrical et ombilical a pratiquement disparu.

Cependant, on connaît depuis longtemps, l'extrême fréquence du tétanos d'origine obstétricale et ombilicale dans différents pays d'Afrique, d'Asie ou d'Amérique du Sud, qui continue de poser un grave problème de santé publique.

D'après l'OMS [43], le tétanos néonatal (TNN) est la deuxième cause mondiale de mortalité infantile parmi les maladies évitables par la vaccination.

En 1997, 77 des 166 pays en développement, représentant 81 % de la population de ces pays, ont signalé des cas de TNN. Le nombre estimatif des cas dans le monde est tombé de 510 000 en 1990 à 355 000 en 1997, signe d'une efficacité de la notification de seulement 3 % ; 25 % des cas étaient notifiés par la Chine ; les cas signalés par l'Inde, la Chine et le Pakistan représentaient 60 % du nombre total des cas.

Le nombre estimatif des décès par TNN dans le monde est passé de 408 000 en 1990 à 248 000 en 1997, soit un recul de 3 % [43].

En 1989, l'OMS et en 1990, le sommet mondial pour les enfants ont fixé comme objectif, l'élimination à l'échelle mondiale du tétanos néonatal (TNN) en tant que problème de santé publique, définie plus précisément en 1993, comme inférieur à un cas pour 1 000 naissances vivantes. L'objectif est aujourd'hui d'atteindre ce taux dans tous les districts de santé de tous les pays avant l'an 2010.

La transmission de l'immunité de la femme à l'enfant se fait par voie placentaire. Le nouveau-né possède des titres d'anticorps antitétaniques identiques à ceux observés chez la mère. Cinq semaines après la naissance, cette immunité peut être encore importante si la mère possédait un titre d'anticorps élevé.

D'après Gill et coll. [16], la vaccination antitétanique de la femme enceinte détermine une immunisation du transplacentaire du fœtus et augmente aussi la réponse des anticorps antitétanique lors des injections ultérieures.

C'est en 1927 que Ramon a préconisé la vaccination tétanique des femmes enceintes afin de prévenir le tétanos néonatal. Depuis lors, plusieurs études ont confirmé la transmission de l'immunité de la mère vaccinée pendant la grossesse à son nouveau-né et l'innocuité de cette vaccination. Newell et coll. [35] notent une diminution d'au moins un tiers des décès chez les nouveau-nés de mères vaccinées pendant la grossesse.

L'OMS, dans le cadre du programme élargi de vaccinations, insiste sur l'intérêt de cette vaccination chez les femmes en âge de procréer ainsi que chez les femmes enceintes [43]. Elle recommande l'administration d'au moins deux doses d'anatoxines tétanique pendant la grossesse et ensuite d'administrer à tous les enfants au moins trois doses de vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC).

Le vaccin tétanique utilisé doit être fortement antigénique et adsorbé. La première dose doit être administrée tôt pendant la grossesse. Un long intervalle est à respecter entre la première et la deuxième dose qui doit être administrée au plus tard 15 jours avant la date prévue de l'accouchement. Un intervalle plus court peut être toléré si la première dose a été injectée tardivement, dans les dix semaines précédant l'accouchement. L'OMS recommande, dans les pays en développement, au moins deux doses de vaccin antitétanique. Au total, cinq doses suffisent pour assurer une protection pendant la période d'activité génitale de la femme [43].

D'importants progrès ont été réalisés sur la voie de l'élimination du tétanos depuis 1990 et, en 1997, l'OMS estimait à 1,6 million le nombre de TNN prévenus par la vaccination et les services d'accouchements hygiéniques.

La couverture systématique par deux doses ou plus d'anatoxine tétanique (TT2⁺) chez les femmes enceintes accuse une légère hausse, passant de 57 % en 1990 à 64 % en 1997. C'est dans la région de l'Asie du sud-est que la couverture par TT2⁺ signalée chez les femmes enceintes en 1997 était la plus élevée (80 %) ; la plus faible étant dans la Région de l'Afrique (46 %).

Vaccins polysaccharidiques

Pneumocoque

Les pneumocoques s'observent surtout chez le jeune enfant et chez les personnes âgées. Elles restent peu fréquentes chez la femme en âge de procréer et la vaccination pendant la grossesse trouve peu d'indication. En

Gambie, O'Dempsey et coll. [37], ont vacciné 150 femmes enceintes au cours du dernier trimestre de la grossesse, avec le vaccin pneumococcique 23 valences ou le vaccin méningococcique A + C. L'étude des anticorps des 6 sérotypes testés [1, 5, 6], a montré une bonne acquisition des anticorps après vaccination sauf pour le sérotype 6. La moyenne géométrique des anticorps IgG du sang du cordon par rapport au sang maternel, était de 24 % pour le sérotype 1 et de 49 % pour le type 3.

À la naissance, les anticorps antipneumococciques chez les nouveau-nés de mères vaccinées avec le vaccin pneumococcique étaient nettement supérieurs par rapport au groupe contrôle mais ces anticorps ont disparu quelques mois après la naissance. En conséquence les auteurs de cette étude, trouvent peu d'indication de ce vaccin pendant la grossesse, se doutent de son efficacité pour le nouveau-né [37], surtout depuis que le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué contenant sept polysaccharides purifiés (4, 6B 9V, 14, 18, 19F, 23F), de la capsule de *Streptococcus pneumoniae*, chacun couplé à une protéine porteuse, s'est révélé efficace dès l'âge de deux mois. Ce vaccin est actuellement disponible en France, mais n'a pas encore fait l'objet d'études spécifiques, il est donc déconseillé de l'utiliser pendant la grossesse.

En Papouasie Nouvelle-Guinée, Lehman et coll. [24] ont vacciné avec le vaccin pneumococcique 23 valences des femmes enceintes, entre le septième et le neuvième mois de leur grossesse. Un contrôle sérologique vis-à-vis des sérotypes 2, 5, 6B, 7F, 14, 19F, et 23F a été effectué au moment de l'accouchement, chez la mère et à partir du sang du cordon de son nouveau-né. L'analyse, des résultats a montré une bonne acquisition des anticorps. En effet, chez 24 mères et à partir du sang du cordon un taux d'anticorps comparable a été observé pour les sérotypes 6B, 19F, et 23F. Pour le sérotype 2, des meilleurs résultats ont été observés chez la mère (3,2 µg) contre (1,6 µg) du sang du cordon. Par ailleurs, chez le nouveau-né il a été observé un taux équivalent à la moitié de celui de la mère pour tous les sérotypes, et une chute importante du taux des anticorps dans les six mois après la naissance.

Méningocoque

En France, les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des maladies à notification obligatoires. Le nombre d'IIM notifié en 2002 est de 678 cas, dont 674 en France Métropolitaine et 4 dans les départements d'Outre-Mer. Les IIM de séro groupe B restent prépon-

dérangées en France représentant 48 % des cas, Le séro-groupe C 41 % et le W135, 7 %. Le séro-groupe A et les autres sérogroupes sont rares [7]. L'incidence des infections à méningocoque continue d'augmenter, particulièrement marquée pour les IIM de séro-groupe C, passant de 0,14 cas à 0,24 pour 100 000 habitants entre 1995 et 2000 et à 0,40 en 2001, due particulièrement à une augmentation globale de l'incidence des IIM et d'une augmentation de la proportion des IIM C de 23 % à 35 % pour 100 000 habitants entre 2000 et 2001. En 2001, six départements présentaient une incidence des IIM C supérieure à 0,8 % pour 100 000 habitants ; le Puy-de-Dôme présentait l'incidence la plus élevée [25].

En 2005, 748 cas d'IIM ont été notifiés soit une incidence de 1,5 cas pour 100 000 habitants. Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés chez les moins d'un an (19,6 pour 100 000). Soixante-six pour cent des cas appartenaient au groupe B (en augmentation de 16 % entre 2004 et 2005), 25 % au groupe C et 5 % au groupe W135 [39].

Actuellement aucun vaccin n'existe vis-à-vis du séro-groupe B. Les vaccins actuellement disponibles sont basés sur des associations de polysides capsulaires spécifiques de groupes, soit A et C soit A, C, Y et W135. Commercialisé sous le nom de Mencevac®, ce vaccin a obtenu une AMM en 2008. Le vaccin en présentation multiple est réservé aux centres de vaccinations habilités à effectuer la vaccination anti-méningococcique. Ce vaccin est immunogène chez les enfants âgés de plus de deux ans. Un vaccin méningocoque C conjugué s'est révélé efficace dès l'âge de deux mois, vient d'être commercialisé en France (Meningitec® Méninvact® Menjugate® Neisvac®).

De Andrade de Carvalho [11], dans son étude portant sur 21 femmes enceintes, insiste sur la protection du nouveau-né grâce aux anticorps post-vaccinaux transmis de la mère à son fœtus.

Mc Corhnick [27], note l'innocuité de la vaccination antiméningococcique A et C chez la femme enceinte, ainsi qu'une bonne protection chez le nouveau-né.

Lorsqu'un méningocoque du groupe A ou C est isolé chez un malade, une vaccination sera proposée aux sujets contacts, conjointement à la chimioprophylaxie. La vaccination ne se substitue, en aucun cas, à la chimioprophylaxie dont elle relaie l'effet protecteur [5].

Par ailleurs, la vaccination méningococcique A + C peut être indiquée lors d'un voyage en zone d'endémie.

En cas de vaccination par inadvertance chez une femme enceinte, une interruption volontaire de grossesse reste inutile.

Haemophilus influenzae b

Autrefois, cette vaccination était préconisée chez la femme enceinte avec le PRP non conjugué, afin d'assurer une immunité chez le nouveau-né dans les premiers mois de la vie, du fait des échecs du vaccin non conjugué, administré avant l'âge de 18-24 mois. La vaccination de la femme enceinte contre l'*Haemophilus influenzae* de type *b* ne se justifie pas. La conjugaison du PRP avec différentes protéines a permis de rendre ce vaccin efficace dès l'âge de deux mois [1, 17], et donc de protéger l'enfant très tôt.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DES VACCINS PENDANT LA GROSSESSE

La question de l'innocuité des vaccinations pour le fœtus, chez la femme enceinte, est fréquemment posée. L'idéal serait de vacciner avant la gestation car certains vaccins ne sont pas dénués de danger au cours d'une grossesse. Cependant, on est souvent amené à vacciner des femmes enceintes soit à l'occasion d'un voyage à l'étranger, soit lors des épidémies qui sévissent dans le monde.

En ce qui concerne les dangers des vaccinations chez les femmes enceintes en France, on peut classer schématiquement les indications vaccinales en trois catégories : celles qui sont sans danger, celles qui sont à éviter et enfin, celles qu'il ne faut prescrire que dans des situations exceptionnelles.

Vaccination sans danger chez la femme enceinte

Les vaccinations antitétaniques, antigrippales, antipoliomyélitiques par le vaccin inactivé Salk peuvent être pratiquées sans danger chez la femme enceinte et sont même recommandées selon les circonstances. En raison du risque d'avortement que peut faire courir la grippe, les femmes enceintes peuvent être vaccinées contre la *grippe* au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse et celles présentant un risque élevé de complications associées à la grippe peuvent être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse.

Le *tétanos* est la deuxième cause mondiale de mortalité infantile parmi les maladies évitables par la vaccination. C'est en 1927 que Ramon a préconisé la vaccination antitétanique des femmes enceintes afin de prévenir le tétanos du nouveau-né ; depuis lors, plusieurs travaux ont confirmé la transmission de l'immunité de la mère vaccinée pendant sa grossesse à son nouveau-né et l'innocuité totale de ce vaccin qui peut être administré à n'importe quel âge de la grossesse.

La *vaccination antipoliomyélitique* par le vaccin inactivé Salk est efficace et bien tolérée chez la femme enceinte. Aucune enquête ne fait mention d'une augmentation du taux des malformations fœtales ou d'avortement après l'injection d'un tel vaccin.

Vaccination à éviter en cours de grossesse

Ce sont essentiellement les *vaccins à virus vivants atténués* qui sont légalement interdits pendant la grossesse, par précaution surtout, car on pourrait imputer à un vaccin la responsabilité d'une malformation néonatale.

Variole

L'unique vaccination présentant un risque réel est la primo-vaccination variolique qui n'a plus aucune raison d'être, sauf en cas de guerre bactériologique, la variole ayant été éradiquée dans le monde entier depuis 1977 et la vaccination suspendue en France depuis mai 1984.

Rubéole

Le *vaccin contre la rubéole* est le premier vaccin disponible destiné à prévenir l'infection rubéoleuse chez la mère et les anomalies consécutives chez son embryon. Les femmes en âge de procréer ne pourront être vaccinées que si le risque de grossesse est nul pendant les deux mois qui suivent l'injection vaccinale. Une telle recommandation est justifiée par deux faits : d'une part, le risque fœtal après vaccination et, d'autre part, la fréquence des malformations constatées à la naissance qui seront imputées systématiquement à la vaccination rubéoleuse si celle-ci avait eu lieu durant la grossesse. Afin d'éviter toute grossesse, une contraception est indiquée trois mois avant et deux mois après la vaccination.

Malgré toutes les recommandations, il arrive que l'on vaccine une femme en début de grossesse. Dans ce cas, on peut se demander si le virus vaccinal atténué est capable ou non de traverser le placenta et, dans certains cas, de contaminer le fœtus. Les informations disponibles montrent que le risque de malformations est faible : le taux observé est comparable aux 3 % de risque de survenue d'une malformation majeure due au seul hasard et de loin inférieure au risque global de 20 % ou plus, associé à une infection maternelle par le virus rubéoleux sauvage, au cours du premier trimestre de la grossesse. La vaccination contre la rubéole, d'après les recommandations du CTV et de l'ACIP, reste une contre-indication mais ne devrait pas être une raison de proposer systématiquement l'interruption de grossesse, bien que la décision finale appartienne à la patiente et à son médecin. « *Un vaccin est l'amour d'autrui.* »

Hépatite B

En ce qui concerne le vaccin contre l'hépatite B, son effet pendant la grossesse n'a pas été évalué. L'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte nécessite que l'on mette en balance les avantages escomptés et les risques éventuels chez le fœtus. Cette vaccination peut être indiquée à l'occasion d'un séjour prolongé en zone à haute endémicité.

Hépatite A

L'effet du vaccin contre l'hépatite A sur le développement embryo-fœtal n'a pas été évalué. Par mesure de précaution, il est donc préférable de ne pas vacciner pendant la grossesse.

Fièvre jaune

La vaccination amarile s'impose chez la femme enceinte surtout lors d'un voyage dans les régions d'endémie ou infectées de fièvre jaune. Les enquêtes effectuées dans le monde montrent l'innocuité de cette vaccination, quel que soit l'âge de la grossesse. Cependant, le CTV recommande le vaccin amaril à partir du quatrième mois de grossesse si les circonstances épidémiologiques l'imposent. L'ACIP, quant à lui, conseille cette vaccination lorsque le risque de la maladie est plus important que celui de la vaccination.

Poliomyélite

Les résultats de plusieurs études épidémiologiques et cliniques ont montré l'absence de pathogénicité fœtale

du vaccin poliomyélitique buccal. Actuellement, on ne connaît aucun accident, à type d'embryopathies ou de foetopathies pouvant lui être rattaché, sur des millions de sujets vaccinés dans le monde.

L'allaitement au sein n'entrave pas l'immunisation ; les nourrissons doivent recevoir tous les vaccins recommandés.

Vaccinations inutiles ou à prescrire exceptionnellement pendant la grossesse

Aucun des vaccins mentionnés ci-après n'est tératogène.

Coqueluche

Celle-ci provoque fréquemment de fortes réactions et l'hyperthermie qui accompagne les réactions vaccinales peut déclencher un avortement ou un accouchement prématuré ; il semble donc imprudent de vacciner les femmes enceintes, surtout que l'indication de cette vaccination ne se pose que très rarement.

Rage

La vaccination rabique en post-exposition s'impose d'office chez la femme enceinte mordue par un animal enragé ou suspect de rage.

Diphtérie

La vaccination diphtérique est relativement mal supportée par les adultes. Aussi sera-t-elle limitée aux cas d'urgence et en période épidémique assez rares aujourd'hui en France.

BCG

Quoique sans danger, elle est à déconseiller pendant la grossesse. En cas de contamination, on pourra avoir recours à la chimiothérapie antituberculeuse.

Rougeole

Elle est exceptionnellement envisagée chez la femme enceinte du fait de la rareté de la maladie chez l'adulte. La vaccination reste sans intérêt et inutile. L'ACIP recommande d'éviter toute grossesse dans les trois mois après vaccination et au moins trente jours avant.

Méningocoque A et C

La vaccination méningococcique A + C peut se justifier lors d'un voyage à l'étranger dans une zone d'endémicité ou lors d'un contact avec un malade atteint de méningite due au sérotype A ou C.

Pneumocoque

Les pneumocoques s'observent surtout chez le jeune enfant et chez les personnes âgées. Elles restent peu fréquentes chez la femme en âge d'avoir des enfants : la vaccination pendant la grossesse trouve donc peu d'indication. Un nouveau vaccin conjugué pentavalent contenant les sept sérotypes responsables des méningites bactériennes des otites et pneumonies chez le nourrisson, s'est révélé efficace dès l'âge de deux mois ; mais ce vaccin n'a pas encore fait l'objet d'études spécifiques chez la femme enceinte, il est donc déconseillé pendant la grossesse.

Haemophilus influenzae de type b

Autrefois, cette vaccination était préconisée chez la femme enceinte avec le PRP non conjugué, afin d'assurer une immunité chez le nouveau-né dans les premiers mois de la vie. Du fait des échecs du vaccin non conjugué administré avant l'âge de 18-24 mois, la vaccination de la femme enceinte contre l'*Haemophilus influenzae* de type *b* ne se justifie plus. La conjugaison du PRP a, en effet, permis de rendre ce vaccin efficace chez le nourrisson, dès l'âge de deux mois.

Le tableau 11-3 résume les vaccins indiqués et contre-indiqués pour une femme enceinte.

Tableau 11-3. Récapitulatif : vaccins sans danger, vaccins à éviter et vaccins à prescrire exceptionnellement en cours de grossesse.

VACCINS SANS DANGER EN COURS DE GROSSESSE	– Tétanos – Grippe (à éviter au cours du 1^{er} trimestre) – Poliomyélite inactivée – Hépatite A – Hépatite B
VACCINS À ÉVITER (PAR PRINCIPE) EN COURS DE GROSSESSE	– Vaccin poliomyélitique oral (aucune malformation publiée) – Vaccin rubéoleux (aucune malformation publiée) – La vaccination rubéoleuse faite par inadvertance ne constitue pas une indication d'interruption de grossesse
VACCINS À PRESCRIRE EXCEPTIONNELLEMENT EN COURS DE GROSSESSE	– BCG – Coqueluche à germes entiers ou acellulaire qui contient les principaux antigènes de virulence de <i>B. pertussis</i> purifiables. Seuls quatre d'entre eux se retrouvent dans les nouveaux vaccins : la PT, la FHA, la PRN et les agglutinogènes – Diphtérie – Rougeole – Méningococcique – Pneumococcique – Typhoïde Vi – Fièvre jaune : en cas de voyage dans un pays d'endémie (à éviter au cours du 1^{er} trimestre) – Rage inactivée (produit sur cellules diploïdes humaines ou Vero) en cas de morsures par un animal suspect ou atteint de rage

Bibliographie

- [1] Ajjan N. Vaccins polysaccharidiques. *Rev Pédiatrie* 1990 ; 26 : 9-22.
- [2] Ajjan N, Triau R. Les vaccins contre la rubéole sont-ils tératogènes ? *Le Pédiatre* 1973 ; 9 : 299-312.
- [3] Ajjan N. with the collaboration of the antirabies centres in France. Post-exposure rabies immunization in pregnancy with human diploid rabies vaccines. In : 3rd International Conference on the impact of viral diseases on the development of Middle East and African Countries. 1983 March 19-23 ; Kuwait : Abstract p. 77.
- [4] Asano Y, Suga S, Yoshida WT, *et al.* Experience and reason : twenty years follow-up of protective immunity of the OKA strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994 ; 94 : 524-6.
- [5] Prophylaxie des infections à méningocoque. *Bull Epidemiol Hebd* 2002 ; 189 : 94.
- [6] Calendrier vaccinal 2008. Avis du Haut conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 129-38.
- [7] Bonmarin I, Perrocheau A, Levy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France, évolution en 2000 et 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2002 ; 25 : 123-5.
- [8] Bonmarin I, Ndiaye E, Seringe E, Levy-Bruhl D. Épidémiologie de la varicelle en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2005 ; 08 : 30-1.
- [9] Centers for disease control. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committees on Immunization Practice. *Morb Mort Wkly Rep* 2001 ; 50 (RR4) : 10.
- [10] Chutivongse S, Wilde H. Post-exposure rabies vaccination in pregnancy : experience with 21 patients. *Vaccine* 1989 ; 7 : 546-8.
- [11] De Andrade de Carvalho A, Ciampaglia C, *et al.* Maternal and infant antibody response to meningococcal vaccine in pregnancy *Lancet* 1977, 1 : 809.
- [12] Emanuel I, Ancell JS. Congenital abnormalities after mumps vaccination in pregnancy. *Lancet* 1971 ; 2 : 156-7.
- [13] Enders G, Miller E, Cradock W, *et al.* Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy : prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994 ; 343 : 1547-50.
- [14] Falk W. Schutzimpfung während der Schwangerschaft. *Wien Klin Wschr* 1965 ; 77, 361.
- [15] Geisendorf W. Vaccination antipoliomyélitique de la femme enceinte et immunization du nouveau-né. *Bull Fed Soc Gyn Obst* 1961 ; 13 : 566.
- [16] Gill TJ, Papaevangelou CF, Repetti CF. Vaccination of the fetus by immunization of the mother, transplacental immunization of the human fetus to tetanus. In : 7th International Conference on Tetanus. Copanelo, Italy : Ed. Nitisco G, Mastroeni P, Pitzurra M. Sept 10-15 ; 1984 ; 509 et suiv.
- [17] Glezen WP, Englund JA, Siber GR. *et al.* Maternal immunization with capsular polysaccharide vaccine of *Haemophilus influenzae type b*. *J Infect Dis* 1992 ; 165 : S134-S6.
- [18] Goodman RA, Orenstein WA, Hinman AR. Polio vaccination during pregnancy [letter]. *JAMA* 1983 ; 249 : 2018-9.
- [19] Direction générale de la santé publique/Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations 2008. Paris : Inpes ; 2008.
- [20] Johnson CE, Shurin PA, Fattlar D, *et al.* Live attenuated varicella vaccine in healthy 12 to 24 month-old children. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 761-6.

- [21] Just M, Burgin-Wolff A. Der Einfluss der oralen Poliomyelitisimpfung auf die Schwangerschaft. *Schweiz Med Wschr* 1963 ; 93 : 1551-6.
- [22] Katz VL, Kuller JA, Mc Mahon JA, *et al.* Varicella during pregnancy maternal and foetal effects. *West J Med* 1995 ; 163 : 446.
- [23] Laforet EG, Lynch CR Jr. Multiple congenital defects following maternal varicella : report of a case. *N Engl J Med* 1945 ; 236 : 534-7.
- [24] Lehmann D, Pomat WS, Combs B, *et al.* Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the highlands of Papua New Guinea. *Vaccine* 2002 ; 20 : 1837-45.
- [25] Levine M, Edsall G, Bruce-Chwatt LJ. Live virus vaccines in pregnancy, risks and recommendations. *Lancet* 1974 ; 2 : 34-7.
- [26] Levy-Bruhl D, Bonmarin I. Campagne de vaccination antiméningococcique dans le sud-ouest, justification du bilan. *Medec* ; Mars 2003.
- [27] Mc Cornick JB, Cusmao HH, Nakamur AS, *et al.* Antibody Response to serogroup A, C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born of mother vaccinated during pregnancy. *J Clin Invest* 1980 ; 65 : 1141-4.
- [28] Mervaa La-Harjulehto T, Aro T, Hiilesma AVK, *et al.* Oral polio vaccine during pregnancy, lack of impact on fetal development and perinatal outcome. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18, 414-20.
- [29] Modlin J, Herman K, Branding-Benet AD, Eddins D. Risk of congenital abnormality after inadvertent rubella vaccination of pregnant women. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 972-4.
- [30] Monath TP. Yellow fever an update. *Lancet* 2001 ; 1 : 11-20.
- [31] Rubella vaccination during pregnancy. United States 1971-1988. *Morb Mort Wkly Rep* 1989 ; 38 : 289-93.
- [32] General recommendations on immunization. Recommendation of the Advisory committee on immunization practices. *Morb Mort Wkly Rep* 1994 ; 43 (RR-1) : 1-38.
- [33] Update : vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendation of the Advisory committee on immunization practices. *Morb Mort Wkly Rep* 1996 ; 45 (RR-12) : 1-31.
- [34] Nasidi A, Monath TP, Vandenberg I. *et al.* Yellow fever vaccination and pregnancy : a four year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87 : 337-9.
- [35] Newell KW, Lehman AD, Leblanc DR, Osorio NG. The use of tetanus toxoid for the prevention of tetanus neonatorum : final report of a double-blind controlled field trial. *Bull World Health Organ* 1966 ; 35 : 863-71.
- [36] Notter A, Viallier J, Gabriel H. Considérations pathogéniques et prophylactiques à propos de graves accidents de décollement placentaire chez une gestante de six mois après vaccination anti-amarile type virus vivant sur embryon de poulet. *Presse med* 1960 ; 68 : 1139.
- [37] O'Dempsey TJD, Mcardle T, Ceesay SJ, *et al.* Immunization with pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Vaccine* ; 14 : 963-0.
- [38] Parent Du Châtelet I, Bouraoui L, et les biologistes du réseau Rénarub. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2004 et 2005 : les données du réseau Rénarub. *Bull Epidemiol Hebd* 2007, 20 : 2-3.
- [39] Parent du Châtelet I, Taha MK. Les infections invasives à méningocoques en France en 2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 49 : 383.
- [40] Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine* 2001 ; 19 : 3311-19.
- [41] Preblud SR, Stetler HC, Franck J, *et al.* Fetal risk associated with rubella vaccine. *JAMA* 1981 ; 246 : 1413-7.
- [42] Prem KA, Fergus JM, Mathers JE, Mckelvey JL. In II international conference on live poliovirus vaccines. *Pan Amer Health Org* 1960 ; 50 : 207-27.
- [43] Programme élargi des vaccinations : l'élimination mondiale du tétanos néonatal, progrès réalisés. *Relev Epidemiol hebdomadaire* 1999 ; 74 : 73-80.
- [44] Surveillance de la rubéole. Vaccinations au cours de la grossesse. *Relev Epidemiol* 1984 ; 9 : 1-5.
- [45] Rénarub. Surveillance des infections rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau-né en France. http://www.invs.santé.fr/surveillance/renarub/donnees_2005.html
- [46] Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, *et al.* Transmission of varicella-vaccine-virus from a healthy 12-month old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 151-4.
- [47] Sarnat HB, Rybak G, Katagal S, Dalir JD. Cerebral antibody in late first trimester : possible association with swine influenza vaccine. *Teratology* 1979 ; 20 : 93.
- [48] Seidman DS, Stevenson D, Arvin AM. Varicella vaccine in pregnancy. *B Med J* 1996 ; 313 : 701-2.
- [49] Six C, Bouraoui L, Levy-Bruhl D, et les biologistes du réseau Rénarub. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2001 : les données du réseau Rénarub. *Bull Epidémiol Heb* 2002 ; 1-9.
- [50] Special advisory committee on oral poliomyelitis vaccines. *JAMA* 1964 ; 190 : 49.
- [51] Strabsteinn JC, Morris N, Larke RP, *et al.* Is there a congenital varicella syndrome ? *J Pediatr* 1974 ; 84 : 239-43.
- [52] Tulinius. S. et Zachau-Christiansen S. Le problème des malformations congénitales après administration du vaccin polio per-oral vivant aux femmes enceintes de moins de 3 mois. *Med et Hyg* 1964 ; 22 : 1075-6.
- [53] Tsai TF, Paul R, Lynberg MC. *et al.* Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 1520-3.
- [54] Yamauchi T, Wilson C, Stegme JW. Transmission of live attenuated mumps to the human placenta. *New Engl J Med* 1974 ; 290 : 710-12.

Vaccination des personnes âgées

CHAPITRE 12

Études sérologiques	107
Vieillesse immunitaire	108

La vaccination des personnes âgées, comme celle des adultes, échappe généralement aux obligations légales et reste souvent trop négligée.

Traditionnellement, la vaccination à ces âges est seulement indiquée lors d'un voyage à l'étranger ou à l'occasion d'une recommandation professionnelle. Très peu de médecins s'inquiètent de la situation vaccinale de leurs patients.

Les résultats remarquables enregistrés dans la lutte contre les maladies infectieuses de l'enfance ont permis de tenir en échec un grand nombre de ces maladies, grâce à la vaccination.

Il est à noter cependant, qu'à la différence de la situation chez l'enfant, les informations épidémiologiques, dont on dispose actuellement sur l'impact des maladies transmissibles chez les personnes âgées justiciables de l'immunisation, sont souvent insuffisantes.

ÉTUDES SÉROLOGIQUES

De rares études sérologiques effectuées autrefois, font apparaître l'état immunitaire du sujet âgé vis-à-vis de quelques maladies telles la poliomyélite, le tétanos, les pneumocoques, la grippe, la rubéole ou la diphtérie. Quelques enquêtes sérologiques et tentatives de vaccinations datant d'avant 1970, ont permis d'étudier l'état immunitaire des sujets âgés vis-à-vis de diverses affections à virus ou microbiennes, avant et après vaccination.

Sohier et coll. [43] étudiant les anticorps antipoliomyélitiques, rapportent 27 % de séropositifs pour les trois types de virus chez des personnes âgées de 71 à 93 ans.

Triau et Ajjan [45], dans leur étude sur les anticorps antirubéoleux chez 80 personnes âgées de 50 à 90 ans, trouvent 28 % de séronégatives entre l'âge de 50 et 60 ans, 24 % entre 60 et 70 ans, 5 % entre 70 et 80 ans, et 20 % entre 80 et 90 ans.

L'étude des concentrations sériques d'IgG, d'IgA, et d'IgM par Delespesse et coll. [17], chez 50 sujets âgés de plus de 70 ans, a révélé une augmentation significative des IgA et une réduction des IgM, ainsi qu'une diminution des cellules B-IgM et une augmentation des cellules B-IgG par rapport à une population jeune témoin. Après vaccination diphtérique le pourcentage des séropositifs était comparable dans les deux groupes, alors qu'avant vaccination, 40 % des sujets jeunes étaient positifs contre 60 % chez les personnes âgées.

En France, Malvy et Drucker [30], lors d'une enquête séro-épidémiologique de la poliomyélite trouvent une proportion élevée de sujets âgés de plus de 50 ans (12 à 44 %) non immuns vis-à-vis des souches de type 2 ou 3 ; et 44 % des hommes de plus de 60 ans n'étaient pas protégés vis-à-vis du poliovirus vaccinal de type trois d'où l'intérêt des rappels chez les adultes et les personnes âgées.

Alagappan et coll. [4] trouvent dans leur étude de l'immunité antitétanique chez 129 personnes âgées de plus de 65 ans, 50 % de séronégatifs (64 sur 129), avec une différence en fonction de l'âge et du sexe. En effet, 59 % des 92 femmes testées et 27 % des 10 hommes étaient séronégatifs, tandis que les sujets âgés entre 25 et 40 ans, avaient tous un taux d'anticorps protecteur.

Plus récemment, Murphy et coll. [33] observent en Irlande, un taux de protection de 20 % chez des personnes âgées hospitalisées en court séjour (moyenne d'âge de 79 ± 6 ans), chez 40 % parmi les hospitalisées en long séjour (moyenne d'âge de 81 ± 7 ans) et 80 % chez les jeunes adultes (moyenne d'âge de 25 ± 3 ans).

L'immunité antipneumococcique dans la population générale est inconnue en France. Une étude réalisée en Finlande, par Sankilampi et coll. [39] a montré que parmi 1 480 sujets âgés, 10 % d'entre eux n'avaient pas d'anticorps vis-à-vis des sérotypes 3, 6A, ou 8 et 64 % avaient un faible taux d'anticorps.

En France, Vincent-Ballereau et coll. [47], lors de leur étude de l'immunité antidiphtérique sur des personnes âgées entre 15 et 100 ans, avec une moyenne d'âge de 55,2 ans, trouvent pour l'ensemble de la population étudiée, un taux de protection de 49,3 %. La répartition selon l'âge met en évidence une diminution significative de la protection. Si les jeunes de 15 à 24 ans sont tous protégés (à plus de 95 %), elle n'est plus que de 46 % chez les 40 à 65 ans et de 33 % seulement chez les personnes âgées de plus de 65 ans. L'analyse des résultats montre aussi que le taux de protection est significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Cette étude confirme l'insuffisance de la protection des adultes et des personnes âgées contre la diphtérie et la nécessité des doses de rappel.

Alagappan et coll. [5] étudiant les titres d'anticorps antidiphtériques trouvent chez 58 personnes âgées de plus de 65 ans (moyenne d'âge de 80 ans), 33 % de séronégatifs.

En Angleterre, Maple et coll. [31], lors de leur étude l'immunité diphtérique chez 1 000 donneurs de sang âgés entre 20 et 59 ans trouvent 37,6 % de séronégatifs. Cette enquête a montré par ailleurs une diminution des sujets protégés en fonction de l'âge : 25,2 % étaient âgés entre 20 et 29 ans et 52,8 % entre 50 et 59 ans.

Christenson et Böttiger [14], étudiant en Suède le taux d'anticorps antidiphtérique entre 1978 et 1984 dans différents groupes d'âge, trouvent un taux protecteur de 35 % chez les enfants, de 21 % chez les adultes et seulement 15 % chez les sujets âgés de plus de 40 ans. Plus de 70 % des femmes adultes étaient séronégatives contre 50 % des hommes.

Wirz et coll. [50] ont étudié les titres d'anticorps antidiphtériques en Italie chez 270 sujets âgés de 4 à 70 ans. L'étude des résultats a montré chez 27, 8 % un taux inférieur à 0,01 mUI/ml, dont 53,8 % dans le groupe d'âge 31-40 ans ; la moyenne géométrique du titre des anticorps la plus faible a été observée dans le groupe d'âge 41-50 ans

Cette différence de protection entre les hommes et les femmes due à l'absence de rappel diphtérique, a été

récemment rapportée par Edmunds et coll. [20], lors d'une étude en Europe occidentale (tableau 12-1).

Tableau 12-1. Diphtérie : prévalence des séronégatifs âgés de plus de 30 ans en fonction du sexe [20].

PAYS	FEMMES (%)	HOMMES (%)	PRÉVALENCE
Hollande	33	21	< 0, 0001
France	27	14	< 0, 0001
Suède	37	28	< 0, 0001
Finlande	29	16	< 0, 0001
Allemagne	45	42	0, 19
Italie	28	29	0, 68
Angleterre	50	50	0, 55

La prévalence des séronégatifs en fonction du sexe est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes due à l'absence de rappel diphtérique dans les trois pays où le service militaire est obligatoire : Hollande, Suède et Finlande. En revanche, cette différence n'est pas retrouvée en Allemagne, en Italie et en Angleterre où le vaccin diphtérique n'est pas administré aux nouvelles recrues.

VEILLISSEMENT IMMUNITAIRE

La réponse immunitaire à la vaccination des adultes ne diffère guère de celle de l'enfant. En revanche, *les sujets âgés présentent un déficit relatif des réponses immunitaires* par rapport à l'enfant et à l'adulte jeune.

Avec le vieillissement immunitaire, on observe essentiellement une involution thymique qui intervient tôt dans la vie adulte, mais n'affecte que de façon différée la compétence immunitaire. Ce décalage est lié à l'existence d'un grand nombre de lymphocytes mémoire à grande durée de vie.

Dans la production d'anticorps, les lymphocytes interagissent avec les macrophages et les lymphocytes B et cette interaction fait intervenir deux sous-populations aux actions opposées, les T *Helpers* et les T *suppresseurs*. Mais l'on ne sait pas exactement s'il s'agit d'un déclin de la fonction helpers ou d'un excès de la fonction suppressive qui détermine la diminution des réactions immunitaires observées chez les sujets âgés.

La réponse immunitaire à la stimulation antigénique montre des résultats discordants. On observe en effet une diminution de la production d'anticorps avec l'âge variable selon l'antigène injecté, le nombre d'injections et d'un individu à l'autre. Mais il est difficile de savoir si

l'on a affaire à une réponse primaire ou secondaire que seul le titrage sérologique du septième jour pourrait le préciser.

L'immunité humorale est peu affectée chez l'adulte ou l'est à un âge nettement plus avancé. L'induction de réponses immunitaires humorales par la vaccination est caractérisée par l'apparition retardée des anticorps, parfois en concentration moins importante, particulièrement lors d'un premier contact avec l'antigène.

Différentes études ont permis de mettre en évidence une baisse sensible avec l'âge de l'immunité à médiation cellulaire objectivée *in vivo* par l'étude des tests cutanés et *in vitro* par TTL, ainsi que la diminution de la réactivité aux mitogènes qui traduisent la diminution des capacités fonctionnelles des lymphocytes au cours du vieillissement.

Du fait de la multiplication des épreuves intradermiques, nous avons étudié et mis au point une méthode de test par multipuncture qui est plus facilement acceptée par le patient, et qui permet l'étude simultanée des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée à sept antigènes différents avec un témoin [2].

L'étude de 107 sujets âgés, répartis en trois groupes d'âge (75-84 ans, 85-94 et plus de 95 ans) en comparaison avec un groupe de sujets adultes, nous a montré une diminution du nombre de réponses positives, de la moyenne de réponses à plus ou moins trois antigènes et enfin une diminution de l'intensité des réponses antigéniques en fonction de l'âge.

Ainsi, du fait de ces altérations immunitaires, la vulnérabilité du sujet âgé aux infections bactériennes et virales augmente considérablement. Par ailleurs, celles-ci déterminent fréquemment la décomposition d'un équilibre généralement fragile, soit par l'existence d'une pathologie antérieure chronique, soit par la nécessité d'un traitement immunodé-presseur au long cours.

Le problème des malformations dues à la rubéole et la mortalité importante causée par la grippe ont attiré l'attention sur l'immunité de routine contre la rubéole chez la femme adulte et contre la grippe chez le sujet âgé. Par ailleurs, les programmes de vaccination concernant l'enfant n'ont été introduits dans les pays européens que depuis la deuxième guerre mondiale ; ainsi, théoriquement, beaucoup de personnes âgées, dont un grand nombre de femmes, ont

échappé à la vaccination et sont encore susceptibles de contracter la maladie.

Notre expérience porte sur la vaccination de trois affections dont les conséquences sont lourdes chez le sujet âgé occasionnant encore une mortalité importante.

Tétanos

Le tétanos est une toxi-infection sévère causée par *Clostridium tetani* ; ce n'est pas une maladie transmissible ; seuls les sujets vaccinés sont protégés mais l'immunisation de masse ne peut pas protéger les sujets non vaccinés.

Ces 20 dernières années, en Europe comme aux États-Unis, le taux de morbidité et de mortalité a baissé de façon significative. Le tétanos reste une maladie grave que l'on ne devrait plus voir en France, pays de Ramon, inventeur du vaccin. Malgré une décroissance de la maladie ces dernières années, 41 cas ont été déclarés entre 2005 et 2007, parmi lesquels 13 sont décédés, soit une létalité de 32 %. La distribution des cas est la suivante : 17 en 2005, 16 en 2006, et 8 en 2007, correspondant à une incidence des cas déclarés respectivement de 0,28, 0,26, et 0,13 cas par million d'habitants. Les cas concernent principalement des personnes âgées (90 % ont 70 ans et plus), principalement des femmes (75 %), deux cas ont été déclarés chez des sujets jeunes. [8, 9,10]. L'incidence annuelle par sexe est respectivement de 0,45 cas par million pour les femmes et 0,10 pour les hommes en 2005, de 0,29 et 0,24 en 2006 ; en 2007, tous les cas déclarés étaient des femmes avec une incidence de 0,25 cas par million.

La persistance de ces cas est surtout liée à l'absence de l'entretien de l'immunité par les *injections de rappel qui sont recommandées dans le calendrier vaccinal et devraient être faites tous les dix ans*. La couverture vaccinale diminue au fur et à mesure de l'élévation de l'âge ; elle est estimée à 97 % avant l'âge de deux ans et à 96 % à 6 ans, 92 % à 10 ans, en revanche, la couverture vaccinale diminue progressivement dès l'adolescence (80 % à 15 ans) elle est insuffisante chez les adultes, seulement 71,2 % se souvenaient avoir eu un rappel depuis moins de 15 ans (69,6 % chez les femmes versus 72,8 % chez les hommes).

Compte tenu de la fréquence et de la gravité du tétanos chez les personnes âgées, une protection par la vaccination représente une nécessité impérative. Il n'existe aucune contre-indication ou limite supérieure d'âge

pour la vaccination antitétanique qui détermine une protection absolue après deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel six à douze mois plus tard puis tous les dix ans. Cette vaccination, dont l'application est encore très faible, particulièrement chez les personnes âgées, est faite de façon insuffisante et qu'il faut absolument promouvoir, les obligations vaccinales ne concernent que les enfants à partir de l'âge de 18 mois, les militaires et certaines professions de santé.

Par ailleurs, chez les adultes vaccinés, on oublie généralement les rappels indispensables pour entretenir l'immunité.

L'étude que nous avons réalisée chez 265 sujets âgés de plus de 65 ans, dont 182 femmes et 63 hommes, nous a permis d'observer l'efficacité sérologique en fonction du titre initial du vaccin, de l'adsorbant, du nombre des injections et de leur intervalle [1].

Ainsi quel que soit le titre du vaccin utilisé, la réponse en anticorps est identique lorsque l'on effectue trois injections, mais une différence apparaît quand on réduit le schéma de vaccinations à deux injections. Les meilleurs résultats ont été observés chez les sujets vaccinés avec un vaccin fortement antigénique titrant au moins 30 LF.

D'autres études ont également montré que la plupart des anatoxines, commercialisées dans le monde, ont un pouvoir antigénique insuffisant pour être utilisées en une seule injection chez les sujets âgés. Un taux de séroconversion, variant entre 42 et 50 % est rapporté dans différentes enquêtes. Mais, comme le soulignent Ruben et coll. [38], ainsi que Pénin et coll. [35], il existe une réponse tardive à la vaccination tétanique. Celle-ci est confirmée dans notre étude par le pourcentage croissant de séroconversion passant de 39 % au contrôle à un mois à 59 % à cinq mois, le titre d'anticorps passant de 0,009 à 0,02 mUI/ml [1].

Par ailleurs, un intervalle supérieur à un mois entre deux injections donne un pourcentage de séroconversion nettement plus élevé allant de 76 à 100 % lorsque l'intervalle passe d'un mois à cinq mois. L'étude en fonction de l'âge, montre une meilleure réponse à la vaccination, avec un taux d'anticorps plus important chez les personnes âgées de moins de 80 ans que chez les plus âgées.

Riazi et coll. [37] ont vacciné 160 femmes âgées (âge moyen : 84,5 ans) en deux injections à un mois d'intervalle et un rappel un an plus tard. La protection prévac-

cinale était satisfaisante chez 8 % des sujets, insuffisante chez 10 % et absente dans 82 % des cas. Après rappel, plus de 90 % des sujets non immuns ont présenté une séroconversion après les deux premières injections. Cependant, la réponse humorale a montré une rapide décroissance chez plus de la moitié des survivants, dans un délai de 30 à 42 mois.

Grippe

La grippe constitue une des maladies infectieuses les plus importantes tant par son retentissement socio-économique que par le nombre de décès qu'elle occasionne, surtout chez les personnes âgées.

Pendant l'hiver 1989-1990, la grippe a été directement responsable de 28 000 décès ; en France, elle constitue, selon les années, la première ou la deuxième cause de mortalité. Dans la majorité des cas, ces décès touchent des personnes de plus de 65 ans. Par ailleurs, au cours des vingt dernières années la grippe a été rendue responsable de 500 000 morts dans le monde chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Dans cette tranche d'âge elle reste la maladie infectieuse la plus fréquemment responsable d'hospitalisation [49].

En 2006, l'épidémie grippale a été de faible intensité, peu sévère, caractérisée par une circulation des virus A (H1N1) et B sur toute la saison. Le réseau sentinelles estime que 1,6 million de personnes ont consulté leur médecin généraliste pour un syndrome grippal pendant les dix semaines d'épidémie. Le réseau de surveillance a identifié 22 décès par grippe clinique sur la période de surveillance, contre 228 pour la saison 2004-2005. L'âge médian des cas décédés est de 84 ans (15 à 96 ans), un seul décès a été rapporté chez un enfant de 16 ans [46].

Afin d'évaluer l'efficacité du vaccin grippal inactivé chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Vu et coll. [48] ont observé lors d'une méta-analyse sélective une réduction de 35 % des syndromes grippaux, et de 33 % des hospitalisations dues à des pneumonies et des gripes, 47 % de décès après hospitalisation pour pneumonie et grippe, et 50 % dus à d'autres causes.

Nichol et coll. [46] ont rapporté les résultats de 18 études publiées, portant sur les années 1990 à 2000 de l'efficacité de la vaccination contre la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus. 713 872 personnes-saisons ont été inclus dans cette étude. L'analyse des résultats montre une réduction de 27 % du risque

d'hospitalisation pour pneumonie ou grippe et de 48 % du risque de décès.

Le nombre d'hospitalisation aux États-Unis, lors des épidémies survenues de 1969–1970 à 1993–1994 est estimé approximativement de 20 000 à plus de 300 000 par épidémie ; et pendant les dix-neuf saisons de grippe (1972–1973 à 1994–1995), le taux des décès associés à la grippe est estimé de 30 à plus de 150 pour 100 000 personnes âgées de plus de 65 ans. En moyenne, une augmentation de 114 000 par an des personnes hospitalisées dont 57 % âgées de plus de 65 ans.

D'autres études ont démontré l'intérêt de la vaccination grippale chez les personnes âgées de plus de 70 ans, en observant une diminution de l'incidence clinique et sérologique des épisodes de grippe, et ont mis en évidence une corrélation entre la vaccination contre la grippe et la diminution du risque d'hospitalisation ou de décès [3, 29, 36].

Du fait de sa diffusion et de sa gravité potentielle, la grippe doit justifier d'une prophylaxie dont la meilleure est actuellement la vaccination ; en effet, l'isolement est illusoire et la chimioprophylaxie ne peut être utilisée à titre prophylactique.

En France, le nombre de personnes vaccinées est en nette progression, passant respectivement entre 1988 et 1991, de 11 % à 18 %, et à 23 % en 2001 [44]. L'enquête GEIG/Sofres estime la couverture vaccinale de la population générale (15 ans et plus), à 22 % dont 3 % ont été vaccinés pour la première fois. Le remboursement du vaccin chez les personnes âgées de plus de 65 ans a eu un effet sur les taux de la couverture vaccinale chez les 65–69 ans, qui est passé de 36 % à 57 %, et à 73 % chez les 75 ans et plus. En revanche, la couverture vaccinale de la population active reste stable à 11 %. Un constat inquiétant, 81 % des professionnels de la santé ne sont pas fait vacciner contre la grippe en 2001 et 65 % ne l'ont jamais été [7].

La couverture vaccinale est aujourd'hui systématique dans les hôpitaux de longs et moyens séjours. Toutefois, en dépit de cette couverture, la grippe n'a pas totalement disparu dans les institutions gériatriques.

Par ailleurs l'enquête GEIG/Open Rome a mis en évidence le fait que plus de la moitié des cas de grippe surviennent dans la population des 15–64 ans. Pendant l'hiver 2000–2002, les trois-quarts des adultes actifs ayant un emploi, atteint par la grippe ont bénéficié d'un arrêt de travail de cinq jours en moyenne. Elle est

de 7,3 jours chez les fumeurs réguliers au lieu de 4,9 jours chez les autres grippés [6].

L'expérience de l'Institut Pasteur de Lille qui s'appuie sur 15 ans de pratique de la vaccination dans les entreprises et administrations, permet d'affirmer que la maladie retentit sur l'organisation du travail lors d'une épidémie de grippe.

D'après Camus [13], s'il est difficile d'évaluer, l'impact sur la production des absences au travail, en revanche, le coût des arrêts de travail pour l'Assurance maladie bien qu'il varie en fonction de l'intensité des épidémies (près de 457,34 millions d'euros lors d'une épidémie intense et 84,9 millions d'euros, lors d'une épidémie faible).

Pendant l'hiver 2001–2002, près de 7,5 millions de personnes ont contracté la grippe. Dans 46 % des cas, la grippe a atteint des enfants et dans 44 % des adultes jeunes. Les personnes âgées ont été les moins atteintes : 9 % [7].

La connaissance précise, que nous avons actuellement des virus grippaux qui circulent dans le monde entier, permet la préparation d'un vaccin parfaitement adapté à la mutation du virus et au contexte épidémiologique.

La vaccination grippale trouve ses meilleures indications chez les personnes âgées qui encourent plus de risques que d'autres, plus particulièrement celles atteintes par une affection broncho-pulmonaire chronique : bronchite chronique, asthme, emphysème, rénale, cardiaque, d'une maladie métabolique (diabète), ou immunologique. les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique.

Différentes études ont montré l'aggravation des maladies rénales chroniques, lors des épidémies de grippe, avec risque important de complications mortelles ainsi que la parfaite tolérance de la vaccination grippale chez ces sujets et son efficacité, avec cependant des résultats sérologiques moins favorables mais suffisants pour déterminer une protection antigrippale.

Dans l'étude de Christenson et coll. [15], la vaccination grippale chez les personnes âgées de plus de 65 ans prévient les gripes sévères chez 30–45 % des vaccinés et le vaccin pneumococcique est efficace chez 50–70 % contre les infections invasives dues au pneumocoque.

La vaccination antigrippale est recommandée dès l'automne, permettant ainsi à l'immunité de s'installer convenablement avant l'apparition de l'épidémie. Elle ne comporte qu'une seule injection par voie sous-cuta-

née ou intramusculaire et doit être renouvelée tous les ans. L'immunité est obtenue en deux ou trois semaines.

Les contre-indications sont exceptionnelles et se résument à l'allergie vraie aux œufs et chez les sujets présentant une affection aiguë au moment de la vaccination.

Cette vaccination peut être effectuée seule ou en association avec d'autres antigènes, particulièrement avec le vaccin tétanique en primo-vaccination ou lors du rappel une fois tous les dix ans, et en association simultanée avec le vaccin pneumococcique [25, 28] ; ce dernier vaccin n'est cependant administré qu'une fois tous les trois à cinq ans.

Depuis 1970, nous avons régulièrement étudié les vaccins grippaux adaptés en fonction du virus en cause, en comparant l'efficacité sérologique et épidémiologique ainsi que la répétition des injections, aussi bien chez les sujets jeunes que ceux âgés de plus de 60 ans.

Les résultats de ces travaux montrent que la vaccination antigrippale est bien tolérée. Les réactions post-vaccinales habituellement locales, exceptionnellement générales, sont peu importantes, de durée éphémère, ne dépassant pas 24 à 48 heures.

La vaccination grippale entraîne une protection spécifique contre le virus grippal et non vis-à-vis d'autres agents infectieux responsables de manifestations respiratoires dont le début clinique simule souvent une infection grippale. Cette protection n'est pas théorique et a pu être démontrée lors des études épidémiologiques par la protection vaccinale dans une population vaccinée par rapport à des sujets non vaccinés.

Meikle-John G. et coll. [32] montrent que la fréquence de la grippe est réduite à 39 % chez les sujets vaccinés contre 84 % chez les non vaccinés. De plus, ils constatent l'absence de complications pulmonaires et de décès dans le groupe vacciné. Ces mêmes auteurs, à l'occasion d'une épidémie de grippe dans une maison de retraite, évaluaient le taux de protection du vaccin grippal à 65,4 %.

Grâce aux campagnes de vaccination menées par l'assurance maladie, 250 000 gripes, 39 000 hospitalisations et plus de 7200 décès sont évités chaque année.

Pneumocoque

En France, comme dans la plupart des pays du monde, l'infection pneumococcique constitue un problème de

santé publique dont l'importance est sous estimée du fait de la difficulté de l'identification bactériologique des pneumocoques en pratique courante.

Malgré la diminution de l'incidence de la maladie depuis l'ère des antibiotiques, celle-ci reste encore élevée, à cause de l'apparition, ces dernières années, de souches multirésistantes aux antibiotiques.

Gaillat et coll. [27] estiment l'incidence de la maladie en France à 132 000 cas par an, soit 225 nouveaux cas pour 100 000 habitants avec de fortes variations en fonction de l'âge. L'incidence de la maladie passe de 247 nouveaux cas pour 100 000 après 60 ans à 468 pour 100 000 après 70 ans, occasionnant une mortalité annuelle entre 5900 et 15 840 décès, dont 95 % surviennent après 65 ans. De Benoist et coll. [16] estiment l'incidence des bactériémies à pneumocoque à environ 10 pour 100 000 habitants par an, et celles des méningites à 1 pour 100 000.

Les incidences de ces deux types d'affections augmentent avec l'âge. Elles se situent entre 10 et 20 pour 100 000 dans la tranche d'âge 65 – 89 ans et plus de 70 pour 100 000 à 85 – 89 ans [15]. Le pneumocoque est, par ailleurs, responsable de 60 à 70 % des méningites bactériennes chez les sujets âgés avec un taux de létalité dépassant 50 %.

Sankilampi et coll. [40] étudiant chez 350 personnes âgées de 65 à 69 ans les anticorps IgG pneumococciques, avant et 35 jours après vaccination vis-à-vis des sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 19F, et 23F, trouvent un taux d'anticorps plus élevé chez les hommes âgés par rapport aux femmes. Chez celles-ci le taux d'anticorps diminue de façon significative avec l'âge. Le pourcentage des sujets âgés avec un taux d'anticorps supérieur à 1 µg/ml pour les six antigènes testés est passé de 61 % à 87 %, et seulement à 75 % chez les femmes âgées de plus de 75 ans.

Aux États-Unis, l'incidence des infections invasives à pneumocoques est estimée à 12,5 pour 100 000 personnes par an, elle est plus élevée chez les sujets âgés de plus de 65 ans (32 pour 100 000) et chez les enfants de moins de 2 ans (145 pour 100 000) [51]. D'après Fedson, le vaccin pneumococcique 23 valences est efficace contre les infections invasives à pneumocoque dans 50 à 80 % des cas chez les personnes âgées [23], dans 25 % à 50 % des cas de pneumonie nécessitant une hospitalisation atteignent les personnes âgées de plus de 65 ans [22].

Tous les ans 40 000 décès sont dus à l'infection pneumococcique des personnes âgées ou atteintes d'une pathologie à risques. L'incidence des bactériémies pneumococciques chez les plus de 65 ans est estimée de 50-100 pour 100 000 et la létalité des infections pneumococciques invasives est de 8,8 %.

La couverture vaccinale en France est insuffisante. Elle est inférieure à 2 % chez les personnes à risques, contre 35,6 % aux États-Unis, entre 1993 et 1995 ; de 20 à 30 % dans les pays Scandinaves et à 20 % en Belgique. En Angleterre, une campagne de vaccination auprès des médecins a permis d'augmenter la couverture vaccinale de 17 % à 89 % et de 4 à 33 % parmi les sujets à risques.

De nombreux facteurs interviennent dans la gravité de la maladie chez les personnes âgées. Les modifications du système immunitaire avec l'âge et la fréquence des maladies chroniques favorisent la surinfection, plus particulièrement chez les insuffisants cardiaques et les sujets ayant des antécédents d'infections pulmonaires ou invasives à pneumocoques, les aspléniques fonctionnelles ou organiques, les drépanocytaires, les patients atteints de syndrome néphrotique, les alcooliques avec hépatopathie chronique, les diabétiques, et en cas de néoplasies. La résistance aux antibiotiques a orienté les recherches vers la prévention par la vaccination.

La diminution de la sensibilité à la pénicilline apparaît en 1991 et croît ensuite au cours des années. Globalement, 20 souches (20 %) sont de sensibilité diminuées à la pénicilline dont 6 résistantes et 14 de résistance intermédiaire. La sensibilité à la pénicilline ne s'étend pas aux autres bêta-lactamines.

Ce sont les vaccins polysaccharidiques qui ont pris le plus d'avance. Ils doivent leur développement aux travaux de R. Austrian [11]. Bien que l'on connaisse 84 sérotypes capsulaires de pneumocoques, le vaccin commercialisé en France actuellement contient 23 sérotypes responsables de 88 % des infections pneumococciques graves.

Les essais cliniques effectués avec le vaccin Pneumo 23® ont montré son efficacité sérologique et sa parfaite tolérance. Il est efficace contre les infections invasives pneumococciques chez 50 à 80 % des vaccinés.

Des réactions locales à type d'érythème ou d'induration ainsi qu'une légère hyperthermie ne dépassant pas

38 °C (10 %) peuvent être observées. De rares réactions anaphylactiques ont été rapportées.

Du fait de la possibilité de la survenue de réactions locales (type phénomène d'Arthus) et générales lors de la réinoculation, un délai minimum de trois ans doit être respecté entre deux injections de vaccin pneumococcique.

Il ressort des études rapportées par Denis et coll. [18] une élévation nette du titre des anticorps après vaccination chez les jeunes et les personnes âgées. Une séroconversion est obtenue chez 90 % des adultes contre 77 % chez les sujets âgés. En fonction du sérotype, 84 % des adultes répondent à au moins 20 valences contre 72 % chez les sujets âgés.

Bolen et coll. [12] ainsi que Sims et coll. [42] rapportent respectivement, dans leurs études, une efficacité de 64 % et de 71 % chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Des résultats comparables ont été rapportés par Farr et coll. [21], avec une efficacité de 70 – 81 %.

Dans leur étude, Shapiro et coll. [41] estiment l'efficacité globale du vaccin pneumococcique à 47 % chez les immunodéprimés contre 53 % chez les sujets bien portants. D'après ces mêmes auteurs, l'âge au moment de la vaccination constitue un facteur important. En effet, le taux de protection chez les personnes vaccinées avant l'âge de 55 ans est, respectivement, de 93 %, 89 %, et 85 %, moins de trois ans, trois à cinq ans et plus de cinq ans après vaccination contre 46 %, 22 % et moins de 13 % chez ceux vaccinés après 85 ans.

Dans une étude menée en France par Gaillat et coll. [26], chez des personnes âgées en moyenne de 74 ans trouvent après une période de surveillance de deux ans dans un centre gériatrique ou à domicile une incidence plus faible des pneumonies dans le groupe vacciné (0,96 versus 4,14).

Fine et coll. [24], lors d'une méta-analyse de neuf études, trouvent une efficacité de 66 % pour les pneumonies prouvées à pneumocoque tous sérotypes confondus, et à 83 % pour les sérotypes vaccinaux. La réduction est respectivement de 4 et 8/1000 cas chez les vaccinés par rapport aux témoins.

Autres vaccinations

Le développement de trois vaccins contre l'hépatite B a constitué, ces dernières années, un pas important dans la prévention de cette maladie. Le vaccin de première génération, d'origine plasmatique, Hévac B®, s'est

révélé d'une parfaite innocuité et d'une grande efficacité. Trois nouveaux vaccins contre l'hépatite B sont actuellement produits par recombinaison génétique soit dans une levure soit, dans des cellules de mammi-fères CHO.

Bien que l'indication majeure de ce vaccin soit le nour-risson ou le sujet jeune, ce vaccin peut être indiqué chez les personnes âgées atteintes d'une pathologie chroni-que.

Denis et coll. [19] étudiant les résultats de la vaccina-tion contre l'hépatite B chez les sujets âgés, trouvent après deux et trois injections de vaccin, respective-ment, 26 % et 46 % de répondeurs contre 74 % et 95 % chez les adultes jeunes. Le pourcentage de répondeurs décroît avec l'âge au-delà de 60 ans, ainsi que le titre moyen des anticorps qui chute de 300 mUI/ml entre 60 et 70 ans à 4 mUI/ml au-delà de 90 ans. Avant 70 ans, les femmes sont meilleures répondeuses que les hom-mes.

Seule la *vaccination antiamarile* conformément au règlement sanitaire international, est exigée par les pays où la fièvre jaune est endémique. Des rappels sont nécessaires tous les dix ans.

La *poliomyélite* a pu être éradiquée en Amérique, en Europe et dans le Pacifique occidental. Cependant, l'éradication complète de la maladie n'est pas encore atteinte en Asie et en Afrique qui constituent encore des pays de haute endémicité poliomyélique, pouvant occasionner la contamination par le virus poliomyéli-tique d'une personne non vaccinée, particulièrement les personnes nées avant 1934 qui ont échappé à l'obli-gation vaccinale.

Il est certain que la morbidité et la mortalité par infec-tions augmentent considérablement avec l'âge ; la pro-tection contre certaines de ces infections ne peut être assurée que par une prophylaxie vaccinale correcte. La figure 12-1 montre l'état de la couverture vaccinale

chez les personnes âgées par tranche d'âge pour la diphtérie, le tétanos et la polio.

Jusqu'à présent les programmes d'immunisation avaient pour but de protéger l'enfant. Avec les change-ments de la pyramide des âges et l'augmentation des soins de santé apportés aux sujets âgés, il est important de mettre au point un programme rationnel de vac-cination dans ce groupe d'âge.

Des données supplémentaires sur les changements de certains aspects du système immunitaire et leur rela-tion avec le risque d'infection spécifique sont nécessai-res. Les tableaux 12-2 et 12-3 synthétisent les informa-tions dont nous disposons actuellement concernant le vieillissement immunitaire. Par ailleurs, des recherches doivent être poursuivies pour étudier, en fonction de l'âge, les changements physiologiques et la prédisposi-tion des sujets âgés aux complications infectieuses.

Malgré les recommandations concernant la vaccina-tion des sujets âgés contre le tétanos, la grippe, et les pneumococcies (tableau 12-4), des milliers de person-nes âgées sont encore, tous les ans, victimes de ces maladies.

Tableau 12-2. Altérations du système immunitaire chez le sujet âgé.

Diminutions des défenses non spécifiques immédiates
Involution thymique et altération des fonctions des lympho-cytes
Diminution avec l'âge de l'immunité à médiation cellulaire
Diminution des défenses locales
Altération de la réponse humorale
Mauvaise coopération lymphocytes T et lymphocytes B, d'où mauvaise réponse primaire spécifique
Diminution de la réactivité des lymphocytes
Perturbation des cellules régulatrices

Tableau 12-3. Conséquences pathologiques du vieillissement immunitaire chez le sujet âgé.

Fragilité aux agressions bactériennes et virales
Fréquence accrue des maladies auto-immunes
Fréquence accrue des maladies cancéreuses

Tableau 12-4. Vaccins recommandés en France pour adultes et personnes âgées.

ÂGE (ANS)	TT	GRIPPE	POLIO	PNEUMO.	RUBÉOLE	FIÈVRE JAUNE	DIPHTÉRIE	H B
20-29	+	S.R	+	S.R	N.V	V	+	S.R ou V
30-64	+	S.R	+	S.R	N.V	V	+	S.R ou V
≥ 65	+	+	+	+	N.V	V	+	S.R ou V

Diphtérie, Tétanos, Polio. tous les dix ans.

S.R. : sujets à risques.

N.V : sujets non vaccinés.

Rubéole : pour femmes âgées de plus de 28 ans en 2008 non vaccinées auparavant.

V : Fièvre jaune en cas de voyages dans une zone d'endémie ou en période épidémique.

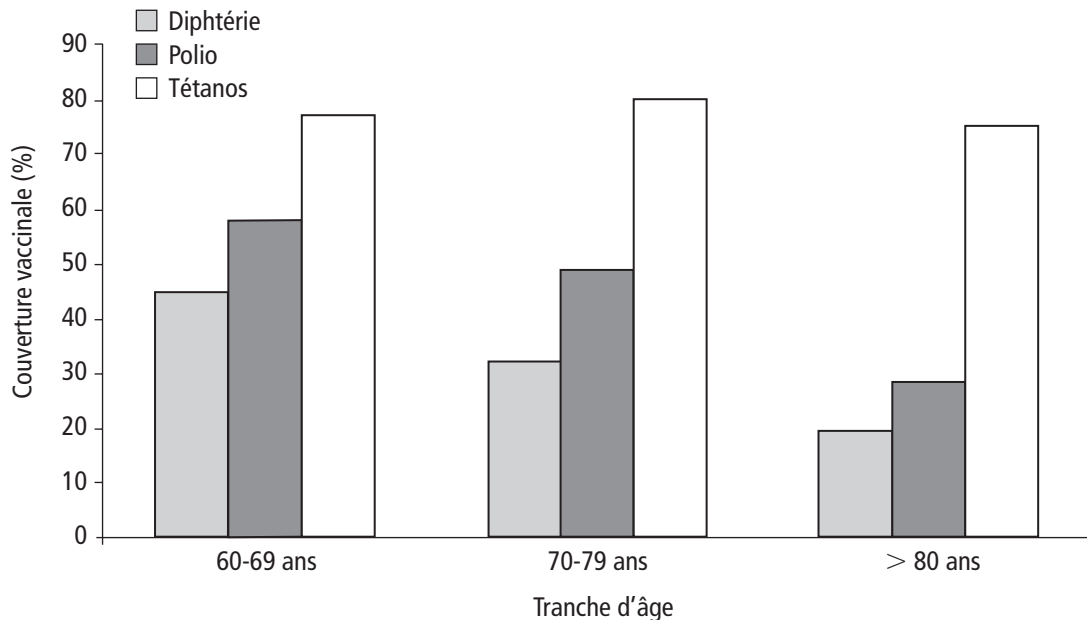


Fig. 12-1. Comparaison des couvertures vaccinales, antitétanique, antipoliiovirus et antidiphthérie par tranche d'âge, France, 2006 (BEH 2008, 9 : 61-4).

Bibliographie

- [1] Ajjan N, Souvras M, Duhamel J, Rey M. A study of tetanus immunization among older subjects. 6th International Conference on Tetanus; Dec. 1981; Paris, Fondation Mérieux : 185-9.
- [2] Ajjan N. The measurement of immune response in the elderly. In : WHO working group on the immunization of the elderly, ed. 5-7. Sept. 1983; Zagreb.
- [3] Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyenvantan JS. *et al.* Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions during the 1989-1990 epidemic. *Epidemiol Infect* 1997; 118 : 27-33.
- [4] Alagappan K, Rennie W, Kwiatkowski T. *et al.* Sero-prevalence of tetanus antibodies among adults older than 65 years. *Ann Emerg Med* 1997; 29 : 192-3.
- [5] Alagappan K, Rennie W, Kwiatowski T, Narang V. Antibody protection to diphtheria in geriatric patients : need for ED compliance with immunization guidelines. *Ann Emerg Med* 1997; 30 : 455-58.
- [6] L'impact médico-économique de l'épidémie de grippe de l'hiver 2000-2001, le coût de l'épidémie de l'hiver 2001-2002. Enquête GEIG open Rome. Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe : 2003.
- [7] Groupe d'étude et d'information sur la grippe. La couverture vaccinale « grippe » des Français en 2001 : Enquête GEIG-Sofrès Santé 2003.
- [8] Antona D. Le tétanos en France en 2002 et 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2002; 40 : 197-8.
- [9] Antona D, Bussiere E, Guignon N. *et al.* La couverture vaccinale en France en 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2003; 36 : 168-72.
- [10] Antona D. Le tétanos en France en 2002-2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2006; 7 : 53-55.
- [11] Austrian R, Douglas R, Schiffman G. *et al.* Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976; 8 : 184-94.
- [12] Bolen G, Broome CV, Facklam RR. *et al.* Pneumococcal vaccine efficacy in selected population in the US. *Ann Int Med* 1986; 104 : 1-6.
- [13] Camus D. La vaccination antigrippale des actifs en entreprise : L'expérience Lilloise. Groupe d'étude et d'Information sur la grippe (GEIG) 2003.
- [14] Christenson B, Bottiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis* 1986; 18 : 227-33.
- [15] Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Örtquist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older : a prospective study. *Lancet* 2001; 357 : 1008-11.
- [16] De Benoits AC, Laurent E, Goulet V. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, listéria monocytogènes, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et B en France en 1997 – Évolution 1991-1997. *Bull Epidemiol Hebd* 1999; 15 : 57-9.
- [17] Delespesse G, Gousset P, Govaerts A. Altération de l'immunité humorale au cours du vieillissement *Ann Immunol* 1977; 128 : 99-100.

- [18] Denis F, Ploy MC. Le pneumocoque. Immunité naturelle et vaccinale en France. *Méd Mal Infect* 1995 ; 25 (Spécial) : 642-5.
- [19] Denis F, Mounier M, Hessel H. *et al.* Hepatitis B vaccination in elderly. *J Infect Dis* 1984 ; 149 : 1019
- [20] Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H. *et al.* The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2000 ; 125 : 113-25.
- [21] Farr BM, Johnston BL, Cobb DK. *et al.* Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2336-40.
- [22] Fedson DS, Musher DM, Eskola J. In : Plotkin SA, Oreinstein WA. *Pneumococcal vaccines*. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1998 : 553-607.
- [23] Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination : a brief review. *Vaccine* 1999 ; 17 : S85-S90.
- [24] Fine MJ, Smith MA, Carson Ca. *et al.* Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 2666-77.
- [25] Fletcher TJ, Tunnicliff WS, Hammond K. *et al.* Simultaneous immunization with influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic respiratory disease. *Brit Med J* 1997 ; 344 : 1663.
- [26] Gaillat J, Zmirou D, Mollaret MR. *et al.* Essai clinique du vaccin antipneumococ-cique chez les personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1985 ; 33 : 437-44.
- [27] Gaillat J. Epidémiologie des infections systémique à streptococcus pneumoniae. *Presse Med* 1998 ; 27, suppl 1 : S9-16.
- [28] Grilli G, Fuiano L, Biasio LR. *et al.* Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol* 1997 ; 13 : 287-91.
- [29] Gross A, Hermogenes W, Sacks S. *et al.* The efficacy of influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol* 1997 ; 13 : 287-91.
- [30] Malvy D, Drucker J. Elimination of poliomyelitis in France : epidemiology and vaccine status. *Public Health Rev* 1993 ; 21 : 41-9.
- [31] Maple PA, Efstratiou A, George R. *et al.* Diphtheria immunity in UK blood donors. *Lancet* 1995 ; 345 : 963-5.
- [32] Meikle-John G, Hoffman R, Graves P. Effectiveness of influenza vaccine when given during an outbreak of influenza AH3N2 in nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1989 ; 37 : 407-10.
- [33] Murphy SM, Hegarty DM, Feighery CS. *et al.* Tetanus immunity in elderly people. *Age Ageing* 1995 ; 24 : 99-102.
- [34] Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mulloly JP, Hack E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1373-81.
- [35] Penin F, Baustert C, Burdin JC, Cuny G. Enquête sur l'immunité antitétanique et résultat de la vaccination des sujets non protégés de plus de 60 ans vivant en hébergement médicalisé. *Méd Hyg* 1982 ; 40 : 1864-70.
- [36] Puig-Barbera J, Marquez-Calderon S Masaliver-Fores A *et al.* Reduction in hospital admission for pneumonia in non institutionalized elderly as a result of influenza vaccination : a case control study in Spain. *J Epidemiol Community Health* 1997 ; 51 : 526-30.
- [37] Riazi A, Odelin MF, Lery L. *et al.* Réponse à la vaccination par l'anatoxine tétanique chez la femme âgée : étude prospective sur 42 mois. *Méd Mal Infect* 1999 ; 29 : 619-25.
- [38] Ruben FL, Nagel J, Fireman P. Antitoxin responses in the elderly to tetanus-diphtheria immunization. *Am J Epidemiol* 1978 ; 108 : 145-9.
- [39] Sankilampi U, Herva E, Haikala R. *et al.* Epidemiology of invasive streptococcus pneumoniae infections in adults. Finland. *Epidemiol Infect* 1997 ; 118 : 7-15.
- [40] Sankilampi U, Pekka O, Honkanen PO. *et al.* Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide Vaccine in the elderly. *J Infect Dis*. 1996 ; 173 : 387-93.
- [41] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R. *et al.* The protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1453-60.
- [42] Sims RV, Mc Conville JH, Zwick W. *et al.* The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Clin Resp* 1988 ; 108 : 653-7.
- [43] Sohler R, Sepetjian M, Riffat G. Immunologie des infections à virus chez le vieillard. *Rev Immunol* 1963 ; 27 : 197.
- [44] Taylor N. GEIG : Bilan de la vaccination antigrippale. Hiver 2001- 2002. Rapport d'étude Sofrès Santé ; mai 2002.
- [45] Triau R, Ajjan N. Enquête sérologique sur l'immunité naturelle contre la rubéole des sujets âgés. *Gérontologie* 1972 ; 8 : 59-62.
- [46] Vaux S, Mosnier A, Alvarez FP *et al.* Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France : saison 2005-2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 51-52 : 403-6.
- [47] Vincent-Ballereau F, Schrive I, Fisch A. *et al.* Immunité antidiphthérique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique. *Bull. Epidemiol. Hebd* 1995 ; 15 : 65-7.
- [48] Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002 ; 20 : 1831-36.
- [49] Webster GR. Immunity to influenza in the elderly. *Vaccine* 2000 ; 18 : 1686-9.
- [50] Wirz M, Puccinelli M, Mele C, Gentili G. Immunity to diphtheria in the 4-70 year group in Italy. *Vaccine* 1995 ; 13 : 771-3.
- [51] Zangwill L, Vadheim CM, Vannier AM. *et al.* Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California : implication for the design and conduct of pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1996 ; 174 : 752-9.

Vaccination et maladie chronique

CHAPITRE 13

Vaccination des diabétiques	117
Vaccinations des allergiques	119

VACCINATION DES DIABÉTIQUES

Contrairement à une opinion bien souvent répandue, les vaccinations doivent être régulièrement pratiquées chez les jeunes diabétiques. La nécessité des vaccinations habituelles de cette population n'est plus à démontrer. Tous les auteurs sont d'accord pour insister sur la fréquence relative des maladies infectieuses chez le diabétique. Par ailleurs, nous savons que la plupart des maladies provoquées par les virus n'ont pas de traitement spécifique et leur risque chez l'enfant diabétique reste réel. Enfin, l'existence d'un diabète peut rendre délicat le traitement de certaines maladies transmissibles.

Les études effectuées chez les diabétiques vaccinés montrent que ceux-ci possèdent les mêmes réponses immunitaires que les sujets normaux. Aucune des études entreprises ne laisse apparaître une défaillance grave et systématique de l'immunisation active des sujets diabétiques.

Aujourd'hui, les diabétologues sont d'accord pour vacciner les enfants diabétiques. Ils insistent sur la nécessité, l'efficacité et la bonne tolérance des vaccinations recommandées. Bien entendu, il convient de choisir une période de stabilité de la maladie. C'est ainsi qu'en France la plupart des pédiatres ont été amenés à conseiller de vacciner les enfants diabétiques *à condition que le diabète soit bien contrôlé* (état général satisfaisant, glycosurie quotidienne minime, diurèse normale, absence de corps cétoniques dans les urines).

Ainsi, le diabète ne doit pas constituer une contre-indication à la vaccination.

Une série d'observations a montré l'efficacité et la bonne tolérance des vaccinations diphtérique, tétanique, coquelucheuse à germes entiers ou acellulaire,

poliomyélitique (DTCP) et pneumococcique chez l'enfant diabétique bien équilibré et bien contrôlé.

Solomonova [16] a vacciné 88 diabétiques insulino-dépendants âgés de 60 à 90 ans et 80 autres non diabétiques de même âge contre le tétanos. L'étude des anticorps antitétaniques avant vaccination a montré 69 % de séronégatifs parmi les diabétiques et 25,92 % parmi les témoins. Un mois après l'injection, tous les séronégatifs, sauf un dans chaque groupe, avaient un taux d'anticorps protecteur.

Tuberculose

Le vaccin antituberculeux (BCG) est indiqué chez l'enfant diabétique au même titre que chez le non-diabétique, d'autant plus que l'on connaît la relative fréquence de la tuberculose chez les diabétiques. Différentes études, montrent la bonne tolérance de cette vaccination. L'évolution locale de la lésion n'est pas modifiée et la fréquence des adénites satellites n'est pas augmentée. L'incidence de la vaccination sur le diabète est nulle et l'apparition de l'allergie tuberculinique se fait dans le même délai que chez l'enfant non-diabétique.

Rougeole

L'enfant diabétique supporte le vaccin rougeoleux aussi bien que tout autre enfant. Lebouedec [8] et Guivarch [4] ont noté lors de leur étude que les réactions cliniques post-vaccinales ne sont pas plus fréquentes et la séroconversion n'est pas entravée par le diabète.

Grippe

Puech [14] et Hazard [7] en France, Watkins [17] en Angleterre ont insisté sur la fréquence des accidents

hypoglycémiques lors des épidémies de grippe. Ils conseillent, afin de prévenir de tels accidents, de vacciner contre la grippe tous les sujets diabétiques dès l'automne.

Pozzilli et coll. [12] ont vacciné 31 personnes atteintes de diabète dont 10 insulino-dépendantes (diabète de type 1) et 21 non dépendantes (diabète de type 2), avec le vaccin grippal trivalent A Philippines, A Chili et B ex-URSS. Aucune des personnes vaccinées n'a été atteinte de grippe, dans l'année suivant la vaccination. Une séroconversion a été obtenue dans les deux groupes, une à deux semaines après vaccination avec un taux d'anticorps stable six semaines après vaccination.

Dans une autre étude, Pozzilli et coll. [13] ont vacciné 20 diabétiques de type 1, séronégatifs pour le virus de l'hépatite B, et 47 sujets bien portants. Après vaccination, 8 diabétiques (soit 40 %) présentaient une moyenne géométrique du taux des anticorps anti-HBs inférieure à 30 mUI/ml, tandis que 5 restaient séronégatifs malgré l'administration d'une quatrième dose de vaccin. Parmi les témoins, 88 % avaient un taux d'anticorps supérieur à 30 mUI/ml avec une moyenne géométrique de 230 mUI/ml.

Hattum et coll. [6] notent une altération de la production d'anticorps chez les 32 patients atteints de diabète insulino-dépendant vaccinés avec un vaccin recombinant contre l'hépatite B, administré par voie intramusculaire, en comparaison avec un groupe témoins de 32 sujets bien portants. L'analyse des résultats du taux des anticorps post-vaccinaux a montré un taux moyen géométrique nettement inférieur chez les diabétiques par rapport aux témoins (8 536 versus 14 650).

El-Madhun et coll. [3] ont vacciné contre la grippe avec un vaccin splité trivalent, cinq diabétiques insulino-dépendant, âgés entre 15 et 18 ans, traités par trois injections ou plus d'insuline depuis en moyenne 8,8 ans, en comparaison avec un groupe témoin bien portant âgé entre 18 et 24 ans. L'étude des anticorps spécifiques, sept à neuf jours après vaccination n'a montré aucune différence entre les deux groupes.

Pneumocoque

L'infection pneumococcique ne semble pas être plus fréquente chez les diabétiques bien contrôlés que chez les sujets bien portants.

Alors que Whitehouse [18] insiste sur la rareté des infections pneumococciques chez les diabétiques, Winterbauer [19] estime leur fréquence deux fois et

demie plus élevée chez ces sujets par rapport à une population témoin normale.

Il est cependant certain que l'infection pneumococcique augmente le risque de mortalité chez les diabétiques avec ou sans acidocétose, risque estimé à 17 % par Austrian et à 42 % par Mufson [11]. Ces deux publications font état de 11 décès chez les 33 diabétiques atteints d'une infection pneumococcique.

Beam et coll. [1] ont vacciné avec le vaccin pneumococcique tétradécavalent, 40 diabétiques insulino-dépendant par voie intradermique et 10 volontaires bien portants. L'étude des résultats des anticorps observés après vaccination, vis-à-vis de chaque sérotype, n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

Hépatite B

Dans une première étude, Marseglia et coll. [9] ont vacciné 65 sujets insulino-dépendant âgés entre 4,5 et 27,5 ans et 174 bien portants en trois injections de vaccin recombinant hépatite B selon le schéma 0, 1 et 6 mois. Trois diabétiques (4,6 %), contre deux (1,1 %) parmi les témoins n'ont pas présenté de séro-conversion avec un taux d'anticorps inférieur à 2 mUI/ml. La moyenne géométrique du taux des anticorps était comparable parmi les séropositifs (120 mUI/ml chez les diabétiques versus 125 chez les témoins).

Dans une autre étude, Marseglia et coll. [10] ont évalué, chez 54 diabétiques de type 1 (moyenne d'âge de 20,6 ans) et 70 sujets bien portants (moyenne d'âge de 18,4 ans), la persistance des anticorps anti-HBs, quatre ans après vaccination contre l'hépatite B avec un vaccin recombinant. L'étude du taux des anticorps anti-HBs n'a montré aucune différence entre les deux groupes. Un taux protecteur a été observé chez 50 sur 54 diabétiques (soit 92 %) et 67 sur 70 des bien portants (soit 96 % chez les témoins) avec un taux d'anticorps respectif de 1,95 et 2,80.

Halota et coll. [5] ont vacciné 299 diabétiques insulino-dépendants contre l'hépatite B (20 ou 40 µg), à 0, 1 et 6 mois. Le titrage des anticorps a été évalué en fonction du sexe et de la détection des anti-HBc avant vaccination, et aux cinquième et huitième mois après la première dose. Après vaccination, 98,7 % avaient un taux d'anticorps protecteur. Une meilleure réponse a été observée chez les femmes par rapport aux hommes, et il n'y avait aucune différence dans les moyennes géo-

métriques du titre des anticorps en fonction de la dose administrée.

Conclusion

Dans le calendrier vaccinal français 2008 [2], la vaccination contre la grippe est recommandée chez les personnes atteintes de diabète insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime. Chez les enfants âgés de moins de deux ans, la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent est fortement recommandée.

Enfin l'ACIP [15] inclut, dans ses recommandations contre la grippe et les pneumocoques, la vaccination des diabétiques qui constituent un groupe à risques. En France, dans le cadre du calendrier de vaccination le vaccin grippal est recommandé tous les ans chez les diabétiques insulino-dépendants de type 1 ou non-dépendants de type 2.

VACCINATIONS DES ALLERGIQUES

La vaccination des allergiques soulève, dans le public et dans le corps médical lui-même, de vives appréhensions de crainte d'accidents.

C'est en 1957 que Sclafer [44] propose pour la première fois, en France, de vacciner les sujets allergiques et pose en même temps le principe d'épreuves de tolérance. Puis en 1962, Mande et coll. [33] mettent au point des techniques de vaccinations antivirales répondant également aux épreuves de tolérance pré-vaccinales chez les enfants allergiques, selon une méthode comparable à celle proposée par Sclafer.

Depuis, la purification de plus en plus poussée des vaccins où seuls les antigènes doués de pouvoir immunogène sont conservés, les réactions allergiques ainsi que les effets secondaires d'une vaccination sont devenus tout à fait exceptionnels.

Par ailleurs, il est à signaler que les méthodes de diagnostics allergologiques ont progressé considérablement ces dernières années, permettant ainsi de définir avec précision la sensibilité du sujet vis-à-vis d'un ou de plusieurs allergènes.

Cependant, afin de réduire le risque d'incidents vaccinaux, il est nécessaire de bien connaître les constituants

et le milieu de culture de chaque vaccin susceptible de provoquer une réaction allergique. C'est le cas notamment des vaccins contenant des antibiotiques ou ceux cultivés sur œufs embryonnés, l'allergie à l'œuf étant connue depuis longtemps (vaccins grippe, oreillons, rougeole, fièvre jaune). Des conservateurs contenus dans les vaccins peuvent déterminer des réactions allergiques locales : le formaldéhyde, le phénoxyéthanol, la gélatine et le mercurothiolate. Aucun vaccin disponible en France ne contient de pénicilline. Certains vaccins contiennent des traces de kanamycine, de néomycine, ou des traces indosables de streptomycine.

Les divers travaux entrepris, ainsi que la purification de plus en plus poussée des vaccins, ont prouvé le caractère périmé et abusif du dogme de la contre-indication vaccinale formelle de tout allergique. *Seuls quelques cas rares obligent le médecin à différer ou à suspendre le rythme normal des immunisations.*

Il est, par ailleurs, utile de rappeler que l'abstention vaccinale n'est pas sans inconvénient. On sait que le sujet allergique est extrêmement fragile et très sensible à l'infection et l'apparition d'une maladie infectieuse microbienne ou virale a souvent un rôle aggravant. Ainsi, la rougeole, la coqueluche, la grippe aggravent régulièrement l'allergie respiratoire et le risque de maladies aussi redoutables que la poliomyélite, la diphtérie, le tétanos ou l'hépatite B, reste réel.

Quels sont les risques de la vaccination chez le sujet atteint d'une maladie allergique ?

Divers vaccins, seuls ou associés, peuvent être administrés sans risque chez les allergiques, après épreuve de tolérance.

La vaccination contre la variole, suspendue en 1984 en France, a été rendue responsable d'accidents chez l'enfant atteint d'eczéma. En fait, il ne s'agissait pas d'un accident allergique mais d'une dissémination vaccinale avec vaccine généralisée.

Les réactions de type allergique dues au BCG sont rares. Une éruption peut être observée dans certains cas, quatre à huit semaines après la vaccination, due à une réaction au corps bacillaire.

Quelques réactions allergiques ont été observées après *vaccination diphtérique, tétanique et coquelucheuse* simple ou associés chez les sujets atteints d'une maladie allergique ; il s'agit essentiellement de réaction géné-

rale à type d'asthme ou de réactions inflammatoires locales importantes.

Les réactions allergiques à l'anatoxine diphtérique s'observent surtout chez l'adulte, en rapport avec une sensibilisation antérieure, la vérification des antécédents vaccinaux (nombre de doses reçues), le contrôle de l'immunité par le titrage des antitoxines diphtériques (autrefois réaction de Schick) permet, dans certains cas, d'éviter de revacciner un allergique. On peut aussi diminuer les réactions vaccinales par l'utilisation d'une dose réduite d'anatoxine diphtérique pour les injections de rappel (Revaxis®).

Les réactions allergiques observées après vaccination tétanique sont exceptionnelles, sauf chez les sujets hyperimmunisés qui peuvent présenter des réactions inflammatoires locales importantes, type phénomène d'Arthus, persistant pendant quelques jours. Afin d'éviter ce type de réactions, il est conseillé d'espacer le rythme des rappels et de ne les pratiquer que tous les dix ans.

Ni le vaccin *poliomyélitique* injectable, ni le vaccin buccal actuel n'ont été rendus responsables de manifestations allergiques. Ces réactions étaient autrefois dues à la présence d'antibiotiques, type pénicilline ou streptomycine. Cependant, il est à signaler, que le vaccin poliomyélitique inactivé contient des traces indosables de streptomycine.

Certains vaccins préparés sur œufs embryonnés (grippal, ourlien, amaril), ne sont contre-indiqués que chez les personnes présentant une allergie vraie à l'œuf. Différentes études récentes ont montré l'innocuité de ces vaccins chez les allergiques à l'œuf [20, 21, 23, 26, 28, 32]. Le vaccin rougeoleux est préparé sur culture de fibroblastes de poulet dont le contenu en protéines de l'œuf est nul ; le risque allergique à l'œuf est actuellement discuté. D'après le Vidal et les recommandations du CTV ce vaccin est toujours contre-indiqué chez les très grands allergiques à l'œuf.

D'autres études ont montré l'innocuité de la vaccination rougeole et ROR chez les allergiques à l'œuf [22, 24, 27, 37, 38].

La vaccination contre la rougeole, rubéole, oreillons a débuté en Finlande en 1982. Un système de surveillance a été mis en place entre 1982 et 1996 afin de détecter les réactions post-vaccinales. 2 990 000 doses de vaccins ont été administrées à 1,8 millions de sujets déterminant une couverture vaccinale de 95 %.

Au cours de ces 14 années de surveillance, 73 sujets ont présenté des réactions supposées allergiques, dont 30 anaphylaxies, 30 réactions urticariennes, 10 asthmes, 2 purpuras de Henoch-Shönlein et un syndrome de Steven-Johnson. L'incidence des réactions secondaires est estimée entre 1,0 et 0,03 pour 100 000 doses [37].

Des accidents graves peuvent survenir chez des enfants ayant des antécédents allergiques personnels ou familiaux après vaccination *anticoquelucheuse* à germes entiers. Il s'agit essentiellement de réactions de type anaphylactique attribuées, par certains auteurs, au facteur de sensibilisation à l'histamine du bacille de Bordet – Gengou. Les vaccins acellulaires sont mieux tolérés, mais on retrouve après leur injection les mêmes types de réactions décrites avec les vaccins coquelucheux à germes entiers avec une fréquence moindre.

Les vaccins contre la rubéole ainsi que le vaccin rabique, cultivés tous les deux sur cellules diploïdes humaines, ainsi que le vaccin cultivé sur cellules Vero, ne déterminent pas de réactions allergiques. Récemment, des réactions urticariennes ont été signalées après vaccination rabique liée à la bêta-propiolactone dont le diagnostic peut être confirmé par la présence d'IgE spécifiques.

Le vaccin antipneumococcique induit fréquemment des réactions inflammatoires locales importantes, mais les réactions systémiques sont exceptionnelles, elles sont de l'ordre d'un pour 1 à 5 millions d'injections.

Il est à signaler par ailleurs, que tous les vaccins ont été rendus responsables d'accidents cutanés locaux ou d'œdème de Quincke dont la nature allergique est à discuter.

Récemment, des réactions anaphylactiques ont été observées après injection de vaccin contenant de la gélatine (rougeole, amaril, ourlien, varicelle et encéphalite japonaise) chez des sujets présentant une allergie aux protéines animales autres que les protéines d'œuf [30, 31, 34, 36, 43]. Par ailleurs, des cas d'anaphylaxie ont été attribués aux antibiotiques contenus dans le vaccin (néomycine kanamycine), ainsi qu'au dextran contenu dans le BCG [44], dont le diagnostic repose sur la mise en évidence de taux sérique élevés d'IgG anti-dextran. Celles-ci peuvent être transmises de la mère au fœtus et seraient responsables de réactions sévères chez des enfants nés de mères ayant des taux élevés d'IgG sériques anti-dextran vaccinés en période néonatale [34, 39].

Tounian et coll. [45, 46] recommandent d'effectuer chez les allergiques à l'œuf la recherche par la technique du RAST les IgE spécifiques de l'œuf et un Prick test effectué avec des extraits allergéniques de blanc d'œuf. Le test est considéré positif si le diamètre de la papule est supérieur d'au moins trois millimètres par rapport aux témoins négatifs (tableau 13-1).

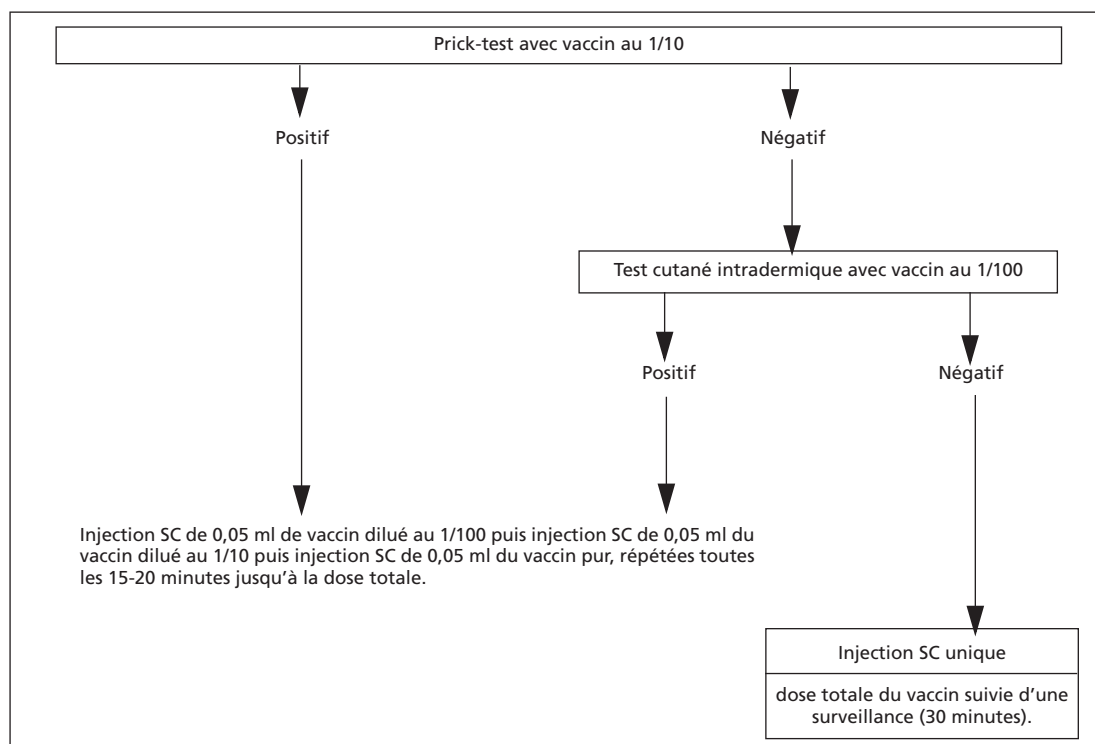
Chez l'enfant, la gélatine contenue dans certains vaccins (vaccin amaril, rougeole-rubéole-oreillons, varicelle) est responsable de la plupart des réactions anaphylactiques à ces vaccins. Le diagnostic de l'allergie à la gélatine repose sur les tests cutanés (TC), à lecture immédiate au vaccin et à la gélatine, et sur les RAST-gélatine. Ces tests doivent être effectués sous surveillance stricte, quelques rares cas d'anaphylaxie ont

été rapportés [35, 36, 37]. Au Japon, la fréquence des réactions allergiques a diminué depuis que la gélatine intacte a été remplacée par de la gélatine hydrolysée [30, 31, 42].

Le thiomersal ou mercurothiolate est utilisé comme conservateur depuis 1930 pour éviter la contamination des vaccins par des bactéries et d'autres germes. À l'exception de réactions mineures de sensibilité cutanée aucune manifestation post-vaccinale indésirable n'a été attribuée jusqu'ici au thiomersal.

Malgré l'hostilité de l'utilisation des dérivés mercuriels, l'OMS, continuera de recommander l'utilisation des vaccins contenant du thiomersal : DTC, DT, T et certaines marques de vaccin HB et Hib [41].

Tableau 13-1. Protocole de vaccination d'un enfant allergique à l'œuf par un vaccin préparé sur œuf ou embryon de poulets. [27, 45, 46].



Conduite à tenir

Malgré l'innocuité des vaccins, certaines précautions d'ordre général doivent être respectées chez le sujet allergique :

- ne jamais vacciner un enfant allergique lors d'une poussée évolutive de la maladie ; il est nécessaire

d'attendre une rémission, une relative stabilisation ou une guérison ;

- s'assurer que le vaccin utilisé ne contient pas d'antibiotiques réputés dangereux chez l'allergique, telles que la pénicilline ou la streptomycine ;
- prescrire un antihistaminique le jour de la vaccination, à poursuivre pendant dix jours chez les grands allergiques ;

– il est préférable, sauf pour le BCG, d'évaluer la sensibilité du sujet avec une solution de vaccin dilué dans du sérum physiologique phénolé à 5 pour 1 000.

En cas d'anaphylaxie post-vaccinale, qui se manifeste dans la plupart des cas dans les 30 minutes suivant l'injection, il faut instituer d'urgence un traitement avec une solution injectable d'adrénaline.

Le CTV [26] et le Guide des vaccinations canadien de 1998 recommandent d'effectuer rapidement les gestes suivants :

- étendre le patient sur le côté gauche ;
- rétablir la perméabilité des voies respiratoires si nécessaire ;
- appeler une ambulance ;
- si le site de l'injection le permet, placer un garrot en amont qui ralentira la diffusion du vaccin et lever le garrot une minute toutes les trois minutes ;
- pratiquer une injection d'adrénaline en urgence (de préférence en utilisant des dispositifs prêts à l'emploi) : Anapen® (en ATU), ou Anahelp® ou Anakit® en cas de :
 - gêne respiratoire,
 - hypotension,
 - urticaire généralisé,
 - notion d'antécédent anaphylactique grave.
- ou injecter 0,01 ml/kg d'une solution aqueuse d'adrénaline au 1/1000e (Adrenaline Aguetant® ou Adrenaline Cooper®) par voie sous-cutanée ou intramusculaire, dans le membre opposé à celui où a été injecté le vaccin. Ne pas dépasser 0,5 ml. Au besoin, on peut répéter l'injection deux fois à intervalle de 20 minutes entre chaque injection. Il est préférable de calculer la dose en fonction du poids s'il est connu. Lorsque le poids corporel n'est pas connu la dose d'adrénaline à administrer peut être calculée approximativement en fonction de l'âge (tableau 13-2) ;
- réévaluer l'état du patient pour déterminer si d'autres médicaments sont nécessaires ;
- faire transporter dans un service d'urgence. Sauf dans les cas où l'anaphylaxie est légère, il est recommandé d'hospitaliser le patient au moins 12 heures.

Constituants des vaccins à l'usage des allergologues

Il faut distinguer les vaccins produits sur œufs embryonnés de poulets (vaccin grippal, vaccin amaril et vaccin ourlien) et les vaccins produits sur fibroblastes d'embryons de

Tableau 13-2. Dose de la solution aqueuse d'adrénaline à injecter en fonction de l'âge (d'après Scheifele adapté du Guide d'immunisation Canadien (1998).

ÂGE	DOSE
2 – 6 mois	0,07 ml (0,07 mg)
12 mois	0,10 ml (0,10 mg)
18 – 48 mois	0,15 ml (0,15 mg)
5 ans	0,20 ml (0,20 mg)
6 – 9 ans	0,30 ml (0,30 mg)
10 – 13 ans	0,40 ml (0,40 mg)
? 14 ans	0,50 ml (0,50 mg)

poulets (vaccin rougeoleux). Le tableau 13-3 présente les constituants des vaccins selon leur catégorie ainsi que les excipients et leurs caractéristiques.

Bibliographie

- [1] Beam TR, Crigler ED, Goldman JK, Schiffman G. Antibody response to polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics. *JAMA* 1980 ; 244 : 2621-4.
- [2] Calendrier Vaccinal 2008. Avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 129-38.
- [3] El-Madhun AS, Cox R J, Seime A, *et al.* Systemic and local immune responses after parenteral influenza vaccination in juvenile diabetic patients and healthy controls : results from a pilot study. *Vaccine* 1998 ; 16 : 156-60.
- [4] Guivarch J, Riahi M, Jehanne M. Étude de la tolérance de l'enfant diabétique aux vaccinations. *Sem Hop Paris. Ann Pediatr* 1967 ; 43 : 1039 ; p.279.
- [5] Halota W, Wuszynska M, Pawlowska A. Hepatitis B virus serologic markers and anti-hepatitis B vaccination in patients with diabetes. *Med Sci Monit* 2002 ; 8 : CR516- CR519.
- [6] Hattum JV, Wismans PJ, Degast CG, *et al.* In vitro and in vivo antibody production following vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetic patients and matched controls. Progress in hepatitis B immunization. In : Coursaget P, Tong MJ, ed. Colloque Inserm and John Libbey Eurotex Ltd. 1990 ; 194 : 59-65.
- [7] Hazard J, Perlemuter J. Diabète, grippe et coma. *Conc Med* 1970 ; 92 : 6505.
- [8] Lebouedec L, Guivarch J. Tolérance et efficacité de la vaccination anti-rougeoleuse chez les enfants diabétiques. In : Table ronde sur la rougeole, hôpital Bretonneau. ed. Fondation Mérieux ; 1970. p. 65.
- [9] Marsiglia GL, Scaramuzza A, D'Annunzio G, *et al.* Successful immune response to a recombinant hepatitis B vaccine in young patients with insulin-dependant diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996 ; 13 : 630-3.
- [10] Marsiglia GL, Alibrandi A, D'Annunzio G, *et al.* Long-term persistence of anti-HBs protective levels in young patients with type 1 diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 2001 ; 19 : 680-3.

- [11] Mufson MA, Kruss DM, Wasil. RF, *et al.* Capsular types and outcome of bacterial pneumococcal diseases in the antibiotic era. *Arch Intern Med* 1974 ; 134 : 505-10.
- [12] Pozzili P, Gale EAM, Visalli N, *et al.* The immune response to influenza vaccination in diabetic patients. *Diabetologia* 1986 ; 29 : 850-4.
- [13] Pozzili P, Arduini P, Vissali N, *et al.* Reduced protection against hepatitis B virus following vaccination in patients with type1. *Diabetologia*. 1987 ; 30 : 817-9.
- [14] Puech H. Diabète, grippe et coma. *Conc Med* 1979 ; 12 : 2749.
- [15] Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *Morb Mort Wkly Rep* 1993, 42 (RR 4-5) : 499.
- [16] Solomonova K, Vized S, Damyanova M. Active immunization against tetanus in aging and age patients with diabetes mellutis. In : 8th International Conference on tetanus, ed G. Nissilic. 1989 ; 370-5.
- [17] Watkins PJ, Solet NG, Fitzgerald mg, *et al.* Diabetic keto-acidosis during the influenza epidemic. *Br Med J* 1970 ; 4 : 89-91.
- [18] Whitehouse FW. Infections that hospitalize the diabetics. *Geriatrics* 1973 ; 28 : 97.
- [19] Winterbaur RH, Bedon GA, Ball WC. Recurrent pneumonias predisposing illness and clinical pattern in 158 patients. *Ann Intern Med* 1964 ; 70 : 689.
- [20] Ajjan N. Les vaccinations chez l'enfant. Vaccinations et pathologie. *Rev Pédiatr* 1990 ; 3 : 105-16.
- [21] Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996 ; 14 : 131-4.
- [22] Businco L. Measles, mumps, rubella immunization in egg-allergic children : a long lasting debate. *Ann Allergy* 1994 ; 72 : 1-3.
- [23] Centers for disease control. Measles, mumps and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, mumps, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices. *Morb Mort Wkly Rep* 1998 ; 47 (RR-8) : 1-57.
- [24] Fasano MR, Wood RA, Cooke SK, *et al.* Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccines. *Pediatr* 1992 ; 120 : 878-81.
- [25] Fauquert JL, Tridon A, Labbe A, Perrier C. Réaction anaphylactoïde post-BCG : le rôle du dextran ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001 ; 41 : 412-14.
- [26] Direction générale de la santé et Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations* 2008. Paris : INPES ; 2008.
- [27] Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983 ; 102 : 196-9.
- [28] James JM, Burk AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine in children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1262-6.
- [29] Kemp A, Van Asperen P, Mukhi A. Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. *Am J Dis Child* 1990 ; 144 : 33-5.
- [30] Kumagai T, Yamanaka T, *et al.* The lymphoproliferative response to enzymatically digested gelatin in subjects with gelatin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 536-9.
- [31] Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, *et al.* Gelatin-specific humoral and cellular immune response in children with the mediate and non immediate-type reactions to live measles-mumps-rubella and varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 100 : 130-4.
- [32] Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *Br Med J* 2000 ; 320 : 929-32.
- [33] Mande R, Therond C, Donat N. Le problème des vaccinations chez les enfants allergiques. *Ann Pédiatrie* 1962 ; 9 : 83-9.
- [34] Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 106 : 591-2.
- [35] Ponvert C, Dassonval C, Ignatowicz Z, *et al.* Les réactions allergiques aux vaccins. *Rev Fr Allergol* 1996 ; 482-96.
- [36] Ponvert C. Les réactions allergiques et pseudo allergiques aux vaccins. In : Symposium AMPBMF du 6 avril 2002, Formation médicale continue ; 5-3.
- [37] Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2001 ? Une revue de la littérature internationale d'octobre 2000 à octobre 2001. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002 ; 42 : 199-210.
- [38] Ratja A, Davidkin I, Leinikki P, *et al.* Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 1127-34.
- [39] Ratja A, Akinen-Kiljumen S, Davidkin I, *et al.* Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 2-7.
- [40] Reinert PH, Cohen R, Jacqz-Aigrain E. La vaccination dans des situations embarrassantes : Quelles réponses ? In : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris : Flammarion, Médecine Sciences ; 2002, 53-8.
- [41] Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins. *Relev Epidemiol hebd* 2002, 77 : 389-94.
- [42] Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions, to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 96 : 563- 5.
- [43] Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K *et al.* IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 (2) : 263-4.
- [44] Schlafer J. Problèmes des vaccinations chez les enfants allergiques. *Journées Péd* 1957 ; 293-5.
- [45] Tounian P, Delacourt C, Blic J, *et al.* Vaccinations des enfants allergiques à l'œuf par un vaccin préparé sur œuf. *Arch Fr Pédiatr* 1993 ; 50 : 191-5.
- [46] Tounian P, Scheinmann P. Peut-on vacciner les enfants allergiques à l'œuf par un vaccin préparé sur l'œuf ? *Conc Med* 1994 ; 16-14 : 1127-9.

Tableau 13-3. Constituants, excipients et caractéristique des vaccins.

TYPE DE VACCINS	PRODUIT	ANTIBIOTIQUE	CONSERVATEUR
Vaccins viraux vivants atténués	Polio oral Sabin	Néomycine Kanamycine (traces)	
	Rouvax®	Néomycine	
	Rudivax®	Néomycine	
	M-M-R vax Pro® (remplace ROR Vax®)	Néomycine	Sorbitol
	Priorix®	Néomycine	Lactose Sorbitol
	Varivax®	Néomycine	Gélatine Saccharose
	Stamaril®		Lactose Sorbitol Acides aminés
Vaccins viraux inactivés	Vaxigrip®	Néomycine	
	Mutagrip®	Néomycine	
	Vaccin rabique Vero	Néomycine (traces) Polymyxine (traces) Streptomycine (traces)	
	Genevac B®	Néomycine (traces)	Thiomersal (traces)
	Engerix B®		
	Hbvax Pro®		
	Avaxim®		Phénoxyéthanol
	Havrix®		Phénoxyéthanol
	Twinrix®	Sulfate de néomycine	Phénoxyéthanol Chlorure de sodium
Vaccins bactériens simples ou associés	Ticovac®	Néomycine (traces) Gentamycine (traces)	
	DTPolio®	Streptomycine Néomycine Polymyxine (traces)	Phénoxyéthanol
	Tétravac® acellulaire	Néomycine Streptomycine Polymyxine	Phénoxyéthanol
	Pentavac®	Néomycine Streptomycine Polymyxine (traces)	Phénoxyéthanol
	Revaxis®	Néomycine Streptomycine Polymyxine (traces)	Phénoxyéthanol
	Tétagrip®	Néomycine	Thiomersal
	Infanrix® hexa		Phénoxyéthanol
	Infanrix® quinta		Phénoxyéthanol
	Infanrix® Tétra		Phénoxyéthanol
Vaccins polysaccharidiques	BCG SSI®		
	Méningo A+C®		Lactose Soluté tamponné isotonique
	Menjugate®		Mannitol
	Méninvact®		Chlorure de sodium
	Méningitec		Chlorure de sodium
	Pneumo 23®		Phénol
	Prévenar®		
	Act-Hib®		
	Typhm Vi®		Phénol
	Typherix®		Phénol

EXCIPIENT	MILIEU DE CULTURE	INACTIVATEUR	ADSORBANT
Chlorure de Mg Albumine humaine	Cellules Vero		
Albumine humaine Dextran	Fibroblastes de poulet		
Albumine humaine Dextran	Cellules diploïdes humaines MRC5		
Albumine humaine Saccharose Gélatine hydrolysée Glutamate de sodium	Cellules d'embryon de poulet Cellules diploïdes humaines MRC5		
Albumine humaine Sorbitol, lactose Ac. aminés	Cellules d'embryon de poulet Cellules diploïdes humaines MRC5		
Gélatine hydrolysée Saccharose	Cellules diploïdes humaines MRC5		
	Embryon de poulet	Formaldéhyde	
Tampon phosphate Octoxinol 9	Œufs embryonnés	Formaldéhyde	
Tampon phosphate Octoxinol 9	Œufs embryonnés	Formaldéhyde	
Maltose Albumine humaine plasmatisque	Cellules Vero	Béta-propionolactone	
Tampon phosphate	Cellules CHO	Formaldéhyde	Al ₂ O ₃
Tampon phosphate	Saccharomyces cerevisiae	Formaldéhyde	Al ₂ O ₃
	Saccharomyces cerevisiae		Al ₂ O ₃
Hydroxide de sodium Milieu 199 Hanks	Cellules diploïdes humaines MRC5	Formaldéhyde	Al ₂ O ₃
Polysorbate 20	Cellules diploïdes humaines MRC5		Al ₂ O ₃
Ac. aminés	Saccharomyces cerevisiae Cellules diploïdes humaines MRC5	Formaldéhyde	Al ₂ O ₃ Al ₂ PO ₄
Solution tampon	Œufs embryonnés		Al ₂ O ₃
	Cellules VERO (polio)	Formaldéhyde	Hydroxyde d'aluminium
Milieu 199 Hanks Ac. acétique	Cellules VERO (polio)	Formaldéhyde	Hydroxyde d'aluminium
Saccharose Trométhanol Milieu 199 Hanks	Cellules VERO (polio)		Hydroxyde d'aluminium
Ac. acétique Milieu 199 Hanks Hydroxyde de sodium	Cellules VERO (polio)		Hydroxyde d'aluminium
	Formaldéhyde		Al 2(OH) ³
Lactose Milieu 199 Hanks	Cellules VERO Saccharomycès cerevisiae (HB)	Formaldéhyde	Al 2(PO) ⁴ Al 2(OH) ³
Lactose	Cellules VERO	Formaldéhyde	Al 2(OH) ³
	Cellules VERO	Formaldéhyde	Al 2(OH) ³
Glutamate de sodium			
	Milieu synthétique		
			Al 2(OH) ³ Al 2(OH) ³ Al 2(PO) ⁴
Soluté physiologique	Milieu synthétique		
Chlorure de sodium			Al 2(PO) ⁴
Trométamol			Proteine tétanique
Soluté tamponné isotonique Phosphate disodique	Milieu synthétique		

Vaccination et médecine du travail

CHAPITRE 14

Principes généraux	127
Vaccinations susceptibles d'être pratiquées par le médecin du travail	128
Vaccinations relevant d'une réglementation internationale	131
Autres recommandations	131
Responsabilité en cas d'accident post-vaccinal	132
Liste des dispositions régissant les vaccinations en médecine du travail	132

Le problème des vaccinations obligatoires en médecine du travail apparaît simple : des textes précis codifient les obligations vaccinales, les recommandations, les modes de réalisation, les catégories de personnel assujetties ainsi que les pénalités en cas d'infractions aux règlements sanitaires.

Dès 1965, le Conseil supérieur de la médecine du travail et de la main-d'œuvre avait été saisi du problème et avait formulé le vœu suivant :

« Considérant qu'un certain nombre de vaccinations ont essentiellement pour but la protection contre un risque de contagion lié à l'exercice de la profession, certaines étant même exigées comme condition d'aptitude à différents postes de travail ».

« Émet l'avis que le *médecin du travail* est habilité à pratiquer cette catégorie de vaccination lorsqu'il en est sollicité par le travailleur, sauf réglementation spéciale qui en réserverait l'exécution à des services spécialisés mis en place par l'autorité sanitaire. »

Le décret du 20 mars 1979 confirme l'importance de la prévention dans la surveillance de la santé des salariés dont le médecin du travail a la charge.

Par ailleurs, l'ordre des médecins, dans une circulaire du 27 novembre 1972, a estimé que : « Le médecin du travail avait la possibilité de pratiquer lui-même des vaccinations sous sa seule responsabilité personnelle,

avec le consentement des travailleurs et en dehors de toute pression de l'employeur. »

Enfin en 1973, l'Académie de médecine a adopté le principe de la pratique des vaccinations par le médecin du travail, à condition que celles-ci soient effectuées au cours d'heures supplémentaires. La circulaire du 14 mai 1974 du ministère du Travail précise le rôle du médecin du travail dans ce domaine.

Compte tenu de ces éléments, le médecin du travail est habilité à pratiquer des vaccinations mais pas n'importe lesquelles : *seules certaines vaccinations relèvent de ses compétences*. Il s'agit donc de définir les principes généraux, de préciser le type de vaccination ainsi que la responsabilité en cas d'accident post-vaccinal.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

L'employeur doit donner son accord à la pratique des vaccinations ; celles-ci doivent être directement liées à l'exercice de la profession, et certaines revêtent un caractère obligatoire.

La vaccination ne peut viser que le travailleur lui-même, à l'exclusion des membres de sa famille.

Le salarié doit pouvoir rester libre du choix de son médecin vaccinateur.

Il est nécessaire que l'avis du médecin inspecteur de la main-d'œuvre soit préalablement sollicité.

VACCINATIONS SUSCEPTIBLES D'ÊTRE PRATIQUÉES PAR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Le rôle du médecin du travail, *exclusivement préventif*, consiste à éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail. Son rôle est d'apprécier individuellement le risque et de recommander les vaccinations nécessaires.

En conséquence, ne relèvent de la compétence du médecin du travail que les vaccinations liées à l'exercice de la profession.

Mais il y a lieu de distinguer entre les vaccinations obligatoires pour le personnel de santé, codifiées à l'article L. 3111-4 et L. 3112-1 du Code de la santé publique, telles que le BCG, la typhoïde VI, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et le vaccin contre l'hépatite B, des autres vaccinations.

Avant chaque injection, le médecin du travail doit effectuer un examen clinique du salarié, précédé d'un interrogatoire à la recherche d'antécédents médicaux pouvant contre-indiquer de façon temporaire ou définitive la vaccination.

Cet examen préalable doit être complété d'une étude du poste de travail permettant d'apprécier le risque encouru par le salarié et en cas d'inaptitude à un poste et en présence d'un risque, un reclassement peut être envisagé.

Vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé

Les vaccinations en milieu de travail sont régies par l'article L. 3111-4 du code de la santé publique, l'arrêté du 15 mars 1991 et les deux arrêtés du 6 mars 2007. L'arrêté du 15 mars 1991 fixe la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné. Cet arrêté a été modifié par l'arrêté du 29 mars 2005 qui complète la liste des autres établissements et organismes relatifs à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé pris en application de l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique, et l'arrêté

du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique, paru au J.O n° 68 du 21 mars 2007.

Tuberculose

Une IDR à cinq unités à la tuberculine liquide est obligatoire à l'entrée dans la profession. Le résultat de sa mesure doit être noté, il servira de test de référence. Une vaccination par le BCG, même ancienne, sera exigée à l'embauche.

Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale par le BCG les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination. Satisfont également à cette obligation, les étudiants énumérés au C de l'article R. 3112-1 et les personnes mentionnées à l'article R. 3112-2 qui présentent une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme la preuve de la vaccination par le BCG.

Diphtérie, tétanos, poliomyélite

Il faut procéder à un rappel tous les dix ans avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (Revaxis®).

Hépatite B

Le schéma de vaccination comporte trois injections respectant un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection.

Les arrêtés du 6 mars 2007 visent à protéger le personnel contre le virus de l'hépatite B, mais également à protéger les patients vis-à-vis de la transmission de ce virus par un soignant qui en serait porteur chronique.

Le premier arrêté relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, dresse la liste des études qui imposent une obligation vaccinale pour les étudiants. Cette liste est la suivante :

- professions médicales et pharmaceutiques : médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme ;
- autres professions de santé : infirmier, infirmier spécialisé, masseur kinésithérapeute, pédicure podologue, manipulateur d'électroradiologie médicale, auxiliaire de puériculture, aide-soignant, ambulancier, technicien en analyses biomédicales.

Il n'y a plus d'obligation vaccinale contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite à l'entrée dans les filières de formation pour les audioprothésistes, ergothérapeutes, orthophonistes, orthoptistes et psychomotriciens. Il n'en demeure pas moins que les personnes exerçant ces professions peuvent être soumises à l'obligation vaccinale lorsqu'elles les exercent dans l'un des établissements dans lequel le personnel exposé doit être vacciné si le médecin du travail évalue que l'exposition de cette personne au risque le justifie.

Le second arrêt est relatif aux conditions d'immunisations des personnes visées à l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique et abrogeant l'arrêté du 26 avril 1999. Il indique que :

- Premièrement, les personnes visées à l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :
 - présentation d'une attestation médicale ou d'un carnet de vaccination prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme selon le schéma recommandé ;
 - avant l'âge de 13 ans, pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens, techniciens en analyses médicales ;
 - avant l'âge de 25 ans, pour les aide-soignants, ambulanciers, auxiliaires de puériculture, manipulateurs d'électroradiologie médicale, masseurs kinésithérapeutes, pédicures-podologues ;
 - présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et des résultats, prouvant que, si des anticorps anti-HBs sont présents à une concentration comprise entre 10 mUI/ml titre supérieur à 100 mUI/mL, l'antigène HBs est simultanément indétectable par des méthodes de sensibilité actuellement acceptées.
- Deuxièmement, si aucune des conditions ci-dessus n'est remplie et si le titre des anticorps anti-HBs dans le sérum est inférieur à 10 mUI/ml, les mesures à mettre en œuvre sont subordonnées au résultat de la recherche de l'antigène HBs :
 - lorsque l'antigène HBs n'est pas détectable dans le sérum, la vaccination doit être faite, ou reprise, jusqu'à détection d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser six injections (soit trois doses additionnelles à la primo-vaccination). L'absence de réponse à la vaccination n'est définie que par un dosage du taux d'anticorps un à deux

mois après la sixième injection. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu six doses ou plus sans dosage d'anticorps (schéma ancien avec primo-vaccination et plusieurs rappels à cinq ans d'intervalle), l'indication d'une dose de rappel supplémentaire suivie un à deux mois après d'une nouvelle recherche d'anticorps, peut être posée par le médecin. En l'absence de réponse à la vaccination, les postulants ou les professionnels peuvent être admis ou maintenus en poste, sans limitation d'activité mais ils doivent être soumis à une surveillance annuelle des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti-HBs) ;

- *si l'antigène HBs est détecté dans le sérum, il n'y a pas lieu de procéder à la vaccination.*

Typhoïde

Une injection puis revaccination tous les trois ans pour les personnels de laboratoire d'analyse de biologie médicale. Cette obligation ne concerne que les personnes exposées au risque de contamination (soit essentiellement celles qui manipulent des selles).

Vaccinations recommandées

Coqueluche

Elle est recommandée aux professionnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les EHPAD : vaccination par un vaccin DTCaP à l'occasion d'un rappel décennal DTP. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.

Il est nécessaire d'organiser un rattrapage pour les professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccins coquelucheux :

- personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois ;

- personnel de la petite enfance.

Pour l'ensemble de ces personnels, le délai minimal séparant une vaccination DTP de l'administration du vaccin quadrivalent DTCaP peut être ramené à deux ans. En cas de survenue de cas groupés en collectivité, le délai peut être ramené à un mois.

En l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, il

n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin DTCaP chez l'adulte.

Grippe saisonnière

Du fait de sa diffusion et de sa gravité potentielle, la grippe doit justifier d'une prophylaxie dont la meilleure est actuellement la vaccination ; en effet, l'isolement est illusoire et la chimioprophylaxie ne peut être utilisée à titre prophylactique.

En France près de 7,5 millions de personnes ont contracté la grippe en 2001 – 2002, dont 46 % des enfants, et 45 % des adultes jeunes. Les personnes âgées ont été les moins atteintes (9 %).

L'épidémie grippale de la saison 2005–2006 a été d'amplitude très modérée, peu sévère et caractérisée par une circulation des virus A (H1N1) et B sur toute la saison. Le réseau sentinelles estime que 1,6 millions ont consulté leur médecin pour un syndrome grippal pendant les dix semaines d'épidémie.

La connaissance précise, que nous avons actuellement des virus grippaux qui circulent dans le monde entier, permet la préparation d'un vaccin parfaitement adapté à la mutation du virus et au contexte épidémiologique.

La vaccination grippale est recommandée dès l'automne, permettant ainsi à l'immunité de s'installer convenablement avant l'apparition de l'épidémie. Elle ne comporte qu'une seule injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire et doit être renouvelée tous les ans. L'immunité est obtenue en deux ou trois semaines.

Cette vaccination est particulièrement indiquée pour les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risques, et récemment les recommandations de la vaccination grippale ont été étendues au personnel naviguant des bateaux de croisière et des avions, et au personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides). Elle peut être effectuée seule ou en association avec d'autres antigènes particulièrement avec le vaccin tétanique en primo-vaccination ou lors du rappel (Tétagrip®).

L'expérience de l'Institut Pasteur de Lille, qui s'appuie sur 15 ans de pratique de la vaccination grippale dans les entreprises et administrations, permet d'affirmer que la maladie retentit sur l'organisation du travail lors d'une épidémie de grippe. D'après Camus [4], s'il est difficile d'évaluer, l'impact sur la production des absences au travail, en revanche, il est possible d'estimer le coût des arrêts de travail pour l'Assurance mala-

die bien qu'il varie en fonction de l'intensité des épidémies (près de 457,34 millions d'euros lors d'une épidémie intense versus 84,9 millions d'euros lors d'une épidémie faible).

D'autre part, le CSHPF, section des maladies transmissibles recommande depuis 1999, la vaccination contre la grippe saisonnière aux personnels soignants de manière à réduire la transmission de l'infection aux personnes atteintes de certaines pathologies chroniques et pour celles âgées de 65 ans et plus, a fortiori hospitalisées ou en institution, pour lesquelles la grippe présente un risque de complication ou de décès. Une augmentation de la couverture vaccinale dans cette population a été constatée en 2005 : 48 % *versus* 15 % en 2002 (enquête Sofres).

Bien que prévue par l'article R. 3111-4 comme une obligation vaccinale pour les professionnels de santé, l'obligation vaccinale contre la grippe a été suspendue par le décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006.

Hépatite A

Elle est recommandée pour les personnes exposées professionnellement à un risque de contamination :

- personnels de crèches, d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée ;
- personnels de traitement des eaux usées ;
- personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

Leptospirose

La vaccination est indiquée chez les personnes exerçant une activité professionnelle exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants :

- curage et ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges ;
- activités liées à la pisciculture en eaux douces ;
- travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration ;
- certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, gardes-pêche ;
- certaines activités spécifiques aux DOM-TOM.

Rage

Pour les personnels des services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être, équarrisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs.

Infections à méningocoque

La circulaire du 5 février 1990 détaille la conduite à tenir y compris sur le plan vaccinal dans différents milieux professionnels.

Varicelle

Le CTV/HCSP rappelle que toute vaccination chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin. Il recommande la vaccination chez les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions suivantes :

- professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;
- professions de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), à l'embauche ou à défaut déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, service de gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie).

Les sujets vaccinés seront informés de la nécessité d'une éviction de dix jours en cas de *rash* généralisé.

Rubéole

La vaccination est recommandée pour le personnel féminin de moins de 45 ans en contact avec les enfants des établissements scolaires, lorsqu'un titrage sérologique, effectué préalablement, s'est révélé négatif.

Rougeole

La vaccination est recommandée pour les personnes de plus de 28 ans non vaccinées et sans antécédent de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste de priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rou-

geole grave. Elles doivent recevoir une dose de vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons.

VACCINATIONS RELEVANT D'UNE RÉGLEMENTATION INTERNATIONALE

Les vaccinations nécessitant un ATU, comme la vaccination amarile, peuvent être recommandées lors d'un voyage à l'étranger, dans le cadre du travail. Elles peuvent éventuellement être pratiquées par le médecin du travail, à l'exclusion de celles qui relèvent de services spécialisés.

La preuve de la vaccination est attestée par un certificat de vaccination mentionnant la nature du vaccin utilisé, du numéro du lot, des dates et des doses des injections vaccinales ou, le cas échéant, des prises orales pour le vaccin poliomyélitique.

Sont seules exemptées temporairement de l'obligation vaccinale, les personnes qui justifient, par la présentation d'un certificat médical, d'une contre-indication temporaire à l'une ou à l'ensemble des vaccinations requises. Ces personnes ne peuvent recevoir *une affection dans un service les exposant au risque d'infection par des micro-organismes* potentiellement pathogènes.

L'arrêté du 15 mars 1991 fixe la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné, arrêté modifié par l'arrêté du 29 mars 2005 (intégration des services d'incendie et de secours) et l'arrêté du 23 août 1991 relatif à la liste des professions médicales et des autres professions de santé pris en application de l'article L. 3111-4 du Code de la Santé publique.

AUTRES RECOMMANDATIONS

Le décret n° 84-689 du 17 juillet 1984 (article 5) et le décret n° 93-345 du 15 mars 1993 (article 4) disposent que l'infirmier (e) du travail est habilité (e) sur prescription médicale écrite qualitative et quantitative datée et signée, à réaliser les injections destinées à des vaccinations obligatoires et à pratiquer l'IDR à la tuberculine (la lecture devant être faite par le médecin).

Depuis la parution du décret n° 2008-877 du 29 août 2008 relatif aux conditions de réalisation de certains actes professionnels par les infirmiers ou infirmières et l'arrêté du 29 août 2008 fixant la liste des personnes pouvant bénéficier de l'injection du vaccin antigrippal effectué par l'infirmier (e) selon les modalités prévues à l'article R. 4311-5-1 du Code de la santé publique, l'infirmier (e) est habilité à pratiquer l'injection du vaccin antigrippal, hors primo-vaccination. Dans le dossier de soins infirmiers, l'identité du patient, la date de réalisation du vaccin injecté ainsi que le numéro de lot du vaccin lors de l'injection seront enregistrés. Il ou elle doit déclarer au centre de pharmacovigilance les effets indésirables portés à sa connaissance susceptibles d'être dus au vaccin.

RESPONSABILITÉ EN CAS D'ACCIDENT POST-VACCINAL

Le *médecin du travail*, comme tout autre médecin, assure la responsabilité de ses actes professionnels. Toutefois, en ce qui concerne les vaccinations obligatoires, il convient de rappeler, conformément aux dispositions de l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique, la responsabilité de l'État peut être invoquée si un agrément est intervenu à l'égard du service dans lequel ces vaccinations ont été pratiquées.

Il y a lieu aussi de vérifier que l'*assurance professionnelle* souscrite obligatoirement par le médecin du travail, en vertu du contrat ou de la convention qui le lie à son employeur, couvre effectivement ce risque.

Enfin, le cas particulier de campagne de vaccinations spécifiques, organisées par les autorités sanitaires et auxquelles le médecin du travail peut être appelé à s'associer, est susceptible de faire l'objet de dispositions particulières.

Vaccinations obligatoires

Pour ces vaccinations, la responsabilité de l'État est définie dans l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique : « La réparation de tout dommage imputable directement à une vaccination obligatoire pratiquée dans les conditions visées au présent code modifié par la loi du 26 mai 1975 et la loi du 18 janvier 1991 est supportée par l'État. »

Vaccinations recommandées

Dans le cas des vaccinations recommandées, les incidents ou effets secondaires ne sont pas couverts par l'État, mais par l'employeur en responsabilité civile, son accord de fait étant contenu dans le financement de la vaccination (comme par exemple la grippe). Néanmoins, l'accident du travail pourrait être discuté puisque le fait survient ou trouve sa cause dans un geste fait sur le lieu et dans le temps de travail.

Le médecin du travail peut être tenu responsable s'il est prouvé qu'il n'a pas informé clairement l'employeur de ses obligations et signaler le fait au cours du CHSCT.

Mais l'État peut rechercher une faute du médecin vaccinateur : non-respect des contre-indications, absence d'examen médicale préalable du salarié, procédé d'un interrogatoire à la recherche d'antécédents médicaux pouvant contre-indiquer de façon temporaire ou définitive la vaccination, faute de technique de l'acte vaccinal, absence de soins immédiat en cas d'accident post-vaccinal, d'où l'intérêt de la constitution d'un dossier médical.

Vaccination de complaisance

La vaccination de complaisance relève de la seule responsabilité du médecin. L'employeur pourrait se retourner contre le médecin du travail pour actes hors de ses missions propres.

Choc anaphylactique

Il est indispensable en cas de choc anaphylactique d'instituer un traitement immédiat selon le degré, et la gravité du choc : par adrénaline, corticoïdes injectables, tonocardiaques, analeptiques respiratoires et d'alerter le service des urgences de l'hôpital [10].

Il serait alors reconnu, en cas d'accident que les injections ont été pratiquées dans les meilleures conditions de sécurité même en cas d'échec de la réanimation.

LISTE DES DISPOSITIONS RÉGISSANT LES VACCINATIONS EN MÉDECINE DU TRAVAIL

Articles L 4624 et suivants du Code du travail.

Décret du 20 mars 1979 stipule l'importance de la prévention dans la surveillance de la santé des salariés dont le médecin du travail a la charge.

Arrêté du 13 mars 1965 et décret du 19 mars 1965 précisent le rôle de l'État en cas d'accident pour les vaccinations obligatoires.

Loi n° P1-73 du 18 janvier 1991, portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales.

Arrêté du 6 février 1991 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées par l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique (ancien article L. 10).

Arrêté du 16 mars 1991 fixant la liste des établissements et organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné.

Arrêté du 23 août 1991 fixant la liste des professions médicales et des autres professions de santé prises en application de l'article L.10 du Code de la santé publique.

Arrêté du 10 avril 1995 relatif à la liste des vaccinations prises en charge par l'assurance maladie.

Décret n° 96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques est abrogé.

Arrêté du 29 février 1996 relatif à la liste des vaccinations prises en charge par les régimes d'assurance maladie des salariés et non salariés agricoles.

Circulaire du 26 avril 1998 rappelle les principes dont on doit s'inspirer sur les risques biologiques, et les circonstances dans lesquelles le médecin du travail propose ou pratique un certain nombre de vaccinations.

Arrêté du 26 avril 1999 apporte des précisions sur le rôle du médecin du travail qui apprécie individuellement le risque et recommande les vaccinations nécessaires.

Arrêté du 26 avril 1999 apporte des précisions sur le rôle du médecin du travail qui apprécie individuellement le risque et recommande les vaccinations nécessaires.

Article du 1^{er} août 2002 modifiant l'arrêté du 6 mai 2000 fixant les conditions d'aptitude médicales des sapeurs-pompiers professionnels et volontaires.

Article 17 du 6 mai 2000 est modifié comme suit [11] :

En fonction des spécialités pratiquées et des risques de contamination encourus, le médecin sapeur-pompier chargé du contrôle de l'aptitude doit proposer les vaccinations adaptées, notamment :

- la vaccination BCG ;
- la vaccination contre l'hépatite B ;
- la vaccination contre la leptospirose ;
- la vaccination contre l'hépatite A ;
- la vaccination contre la typhoïde et la méningite A et C ;
- la vaccination contre la rage.

Ces vaccinations n'ont pas un caractère obligatoire. En cas de refus, le médecin sapeur-pompier susvisé devra avertir l'autorité territoriale d'emploi.

Art R. 242-16 selon lequel le médecin du travail veille, sous la responsabilité du chef d'établissement ou du secrétaire général du syndicat, à l'application des dispositions du Code de la santé publique sur les vaccinations obligatoires. Il procède lui-même ou fait procéder à ces vaccinations ou à celles qui seraient imposées par une épidémie, sauf pour les intéressés à les faire pratiquer par le médecin de leur choix et à fournir un certificat détaillé. Il est également habilité à pratiquer les vaccinations qui seraient recommandées en cas de risques particuliers de contagion.

Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et 3112-4 du Code de la santé publique (deuxième partie décret en Conseil d'État).

Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques, qui déterminent les conditions dans lesquelles la cicatrice pourra être considérée comme preuve d'une vaccination par le BCG.

Circulaire DGS n° SD5C-2005-457 du 5 octobre 2005 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG par voie intradermique.

Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la vaccination contre l'hépatite B des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L.3111-4 du Code de la santé publique.

Décret n° 2007-111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG (JO n° 165 du 19 juillet 2007).

Avis du CSHPF sur l'obligation de vaccination contre la typhoïde en milieu professionnel tel qu'énoncé dans l'article 31114 du Code de la santé publique (séance du 15 décembre 2000).

Avis du CSHPF section maladies transmissibles relatif à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite B aux patients par les professionnels de santé (séance du 27 juin et du 7 novembre 2003).

Décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006 pris en application de l'article 3111-1 du Code de la santé publique et relatif à l'obligation vaccinale contre la grippe des professionnels mentionnés à l'article 3111-4 du même code.

Avis du CSHPF relatif à la revaccination par le BCG et aux modalités de surveillance des professionnels exposés (séances du 15 novembre 2002).

Bibliographie

- [1] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique en France relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en population générale. Séance du 30 janvier 2005. *Bull Épidemiol Hebd* 2006 ; 29-30 : 217-9.
- [2] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) relatif à la mise en œuvre de la protection individuelle contre la grippe des professionnels visés à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique par une obligation vaccinale. Séance du 19 mai 2006.
- [3] Arnaud G, Coulombier G, Godar D, *et al.* Le médecin du travail et les vaccinations obligatoires. *Médecine et Travail* 1992 ; 153 : 1-7.
- [4] Arrêté du 26 avril 1999, fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
- [5] Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
- [6] Calendrier vaccinal 2008. Avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 129-38.
- [7] Camus D. La vaccination antigrippale des actifs en entreprises : l'expérience Lilloise, Groupe d'Étude et d'Information sur la Grippe GEIG 2003, Abstract.
- [8] Circulaire du 26 avril 1998 relative à la pratique des vaccinations en milieu de travail par le médecin du travail.
- [9] Gournay M. L'obligation vaccinale au travail. *Conc Med* 1999 ; 121 : 1927-8.
- [10] Husson R. Équipement d'un centre de vaccination. *Conc Méd* 1990 ; 112 : 40.
- [11] Arrêté du 1^{er} août 2002 fixant les conditions d'aptitude médicale des sapeurs-pompiers professionnels et volontaires et les conditions d'exercice de la médecine professionnelle et préventive au sein des services départementaux d'incendie et de secours. <http://www.infirmiers.com/inf/legislation/secourisme/arrete1aout2002.php>.
- [12] Teyssier-Cotte C. Vaccinations et responsabilité judiciaire du médecin du travail. *Arch Mal Prof* 1993, 54 : 641-5.

Vaccination en milieu militaire

CHAPITRE 15

Vaccinations recommandées en milieu militaire 135

Calendrier vaccinal à l'incorporation
du personnel militaire..... 137

Parmi ses missions, le service de santé des armées a la charge d'assurer la prophylaxie des maladies contagieuses dans les armées et, en même temps, l'immunisation vaccinale des militaires en pratiquant ou en complétant les vaccinations légales réglementaires.

Le calendrier des vaccinations proposé par le comité consultatif des armées en 1993, a été depuis la fin du service national et la professionnalisation des armées en 1999, adaptée en fonction des modifications épidémiologiques de certaines maladies transmissibles, de l'apparition de nouveaux vaccins, de l'amélioration des vaccins existants et des techniques vaccinales.

VACCINATIONS RECOMMANDÉES EN MILIEU MILITAIRE

Diphtérie, tétanos, coqueluche

La triple vaccination DTC n'est indiquée que si le dernier rappel est supérieur ou égal à dix ans. Cependant, si aucun document ne permet de faire la preuve d'une vaccination antérieure correcte, une deuxième injection sera pratiquée à j60. À cause d'une pénurie de production du DTP, le CSHPF et le CTV recommandent l'utilisation du vaccin DTP contenant une dose réduite de vaccin diphtérique (Revaxis®).

Méningocoque

Compte tenu de l'émergence du méningocoque de sérotype W135 en Afrique et au Moyen-Orient, l'administration du vaccin tétravalent ACYW135 a été décidée en 2003, pour les personnels appelés à servir dans ces régions. Cette vaccination est réalisée, même

en dehors d'une période de vaccination antiméningococcique A + C et se substitue à celle-ci.

Elle est pratiquée selon les mêmes modalités que la vaccination anti-amarile.

Recherche de l'allergie tuberculinique

Elle est réalisée par voie intradermique à la tuberculine à l'incorporation et doit être considérée comme un moyen de dépistage de la tuberculose. Le BCG ne fait plus partie du calendrier vaccinal général des militaires depuis le 17 septembre 1996. Cependant la pratique de l'IDR lors de l'incorporation est maintenue. Les militaires professionnels sont considérés comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale en cas d'IDR positive ou en cas d'IDR négative après deux tentatives de vaccination BCG par voie intradermique.

Grippe

Depuis 1999, la vaccination antigrippale est introduite dans le calendrier vaccinal des armées. La première vaccination est réalisée à l'entrée dans l'institution (incorporation des engagés ou des volontaires, admission en école de sous-officiers ou d'officiers). La revaccination a lieu ensuite tous les trois ans.

Pour tenir compte des modifications de composition du vaccin, la vaccination antigrippale se fait chaque année à partir du 1^{er} octobre et jusqu'au premier trimestre de l'année suivante, au cours de séances planifiées ou, s'il y a lieu, au cours d'une séance spécifique.

En cas de variation antigénique brutale du virus grippal par rapport à la souche vaccinale, des dispositions particulières de vaccination, sont prescrites par la sous-

direction action scientifique et technique de la Direction centrale du service de santé des armées.

Hépatite A

Le dépistage systématique des anticorps anti-VHA avant vaccination est abrogé depuis le 1^{er} janvier 1999.

Les dernières données disponibles sur la cinétique des anticorps après vaccination anti-hépatite virale A (anti-HVA), confirment que la durée de protection conférée dépasse dix années. En conséquence, les rappels de vaccins anti-HVA se font dorénavant tous les dix ans.

La vaccination hépatite A est à réaliser en une seule injection avec un vaccin dosé à 1440 unités Elisa. La deuxième dose de vaccin contre l'hépatite A n'est nécessaire que si la première injection est faite avec un vaccin combiné A + B.

Hépatite B

Les militaires incorporés ne pouvant justifier d'une vaccination antérieure, doivent recevoir trois doses de vaccins à j0, j30 et la troisième injection est administrée entre 6 et 12 mois. Aucun rappel ultérieur n'est pratiqué, même pour une affectation outre-mer ou en opération extérieure (OPEX).

Pour le personnel des établissements militaires exposé à un risque de contamination professionnelle (notamment les personnels de santé), et pour les élèves et les étudiants des établissements militaires préparant à l'exercice des professions médicales et autres professions de santé, le calendrier à appliquer est le suivant :

- personnel vacciné correctement avant l'âge de 25 ans, aucun rappel n'est à prévoir ;
- personnel vacciné correctement après l'âge de 25 ans, un contrôle sérologique des anticorps anti-HBs est à effectuer. Si le taux d'anticorps est supérieur à 10 mUI/ml, aucun autre rappel n'est à prévoir. S'il est inférieur ou égal à 10 mUI/ml, le médecin doit évaluer l'opportunité d'administrer une ou plusieurs doses de rappel supplémentaires selon le risque d'exposition.

Rubéole

Pour les personnels militaires féminins, après contrôle sérologique chez les femmes non vaccinées, une vaccination des séronégatives doit être faite sous contraception.

Fièvre jaune

La vaccination antiamarile est faite selon trois modalités :

- en centre de vaccination agréé de l'hôpital des armées de rattachement ;
- par une équipe mobile de l'hôpital des armées de rattachement ;
- par le médecin d'unité bénéficiant d'une dérogation et sous contrôle technique du centre de vaccination de l'hôpital de rattachement qui fournit les vaccins.

Dans le cas d'une primo-vaccination antiamarile, le départ vers une zone d'endémicité amarile ne peut avoir lieu que dix jours après.

CALENDRIER VACCINAL À L'INCORPORATION DU PERSONNEL MILITAIRE

1 ^{RE} CONVOCATION À J0	- Vaccin diphtérique, tétanique, poliomyélique (si dernier rappel est supérieur à dix ans ou si absence de preuve écrite de vaccination) ; rappel tous les dix ans - Vaccin méningococcique tétravalent A, C, Y, W135, (rappel tous les trois ans) - IDR à la tuberculine uniquement chez les sujets ne pouvant apporter la preuve écrite d'une vaccination antérieure par le BCG - Vaccin grippal à faire quelle que soit la date de l'incorporation rappel tous les trois ans
2 ^E CONVOCATION À J3	- Lecture IDR à la tuberculine et mesure en mm réalisée par un médecin et inscrite dans le livret médical - Vaccin BCG si IDR inférieur à 5 mm et absence de preuve écrite de vaccination antérieure par voie intradermique - Sérologie rubéole pour le personnel féminin
3 ^E CONVOCATION À J30	- Vaccin amaril à faire dans un CVI ou dans un SMU ayant obtenu une dérogation - Vaccin typhoïdique en une seule injection (rappel tous les trois ans) - Vaccin contre l'hépatite A : si utilisation d'un vaccin combiné avec hépatite B, une 2^e injection de vaccin hépatite A sera programmée à J60 - Vaccination contre l'hépatite B si pas de preuve écrite d'une vaccination antérieure
4 ^E CONVOCATION À J60	- Vaccin contre l'hépatite A : 2^e injection uniquement si la 1^{re} injection a été réalisée avec un vaccin combiné A + B et vaccination contre l'hépatite B : 2^e injection - Vaccin rubéoleux chez les femmes âgées de moins de 45 ans, sous contraception, un mois avant et deux mois après vaccination si la sérologie pratiquée à J4 est négative - Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, et la poliomyélite (2^e injection) si aucun document ne permet de faire la preuve d'une vaccination antérieure correcte (rappel tous les dix ans)

Bibliographie

- [1] Calendrier vaccinal utilisé dans les Armées. In : *Guide des vaccinations 2008*. Paris : INPES ; 2008. p. 61-2.
- [2] Joussemet M, Bourin P, Deloin R, *et al.* Évolution du taux des prévalences des anticorps anti-VHA chez les jeunes recrues. *Med Armées* 1991 ; 19 : 579.
- [3] Meyran M, Desfontaines M, Laroche R. Méningococcies en milieu militaire. Emergence du sérogroupe C. vaccination antiméningococcique A + C systématique dès l'incorporation. *Bull. Épidémiol Hebd* 1992 ; 48 : 428.
- [4] Organisation mondiale de la santé. Méningococcies sérogroupe W135. *Rel Épidémiol Hebd* 2001 ; 1 : 7-8.
- [5] Stratégies vaccinales. In : Buisson Y ed. *Vaccination dans les armées*. Addim ; 1999. p. 33-86.

Vaccinations internationales

CHAPITRE 16

Vaccinations recommandées	139
Que faire en cas de contre-indication à une vaccination internationale obligatoire ?	142
D'autres vaccins peuvent-ils être conseillés ?	142
Mise au point d'un calendrier de vaccinations internationales	144
Certificat de vaccinations internationales	144
Autres mesures préventives	144
Vaccination de l'enfant voyageur	145
Vaccinations des voyageurs âgés	146
Vaccinations des femmes enceintes voyageuses	147
Vaccination des personnes infectées par le VIH	148
Vaccination contre la grippe aviaire	148
Grippe A H1N1 porcine	150

Le développement, toujours croissant, des moyens de transports a permis le déplacement de voyageurs en tous sens, d'un climat à l'autre sans transition, avec brassage bénéfique de diverses populations, non seulement sur le plan des loisirs, mais dans le domaine des échanges culturels, scientifiques et commerciaux.

Autrefois, la durée des voyages intercontinentaux avait toute chance de dépasser la durée d'incubation des maladies quaranténaires de l'époque ; aussi les mesures d'isolement et de protection pouvaient être prises à temps. Alors qu'actuellement, la rapidité des moyens de transports impose non seulement de renforcer le contrôle sanitaire aux frontières, mais aussi d'assurer l'hygiène des aéroports et le développement des études épidémiologiques dans les régions desservies afin de renforcer les mesures prophylactiques et la lutte contre les vecteurs et les réservoirs de virus.

Aujourd'hui les transports aériens sont de plus en plus nombreux et l'effectif des voyageurs est en croissance régulière. Les risques de propagation et de contamina-

tion des maladies contagieuses sont donc accrus. Mais ces risques diffèrent en fonction de la région visitée, de la durée et des conditions de séjour. Ces circonstances sont parfois aggravées par l'illusion d'efficacité d'une protection sanitaire aux frontières, le retard ou le refus des gouvernements à déclarer le début d'un foyer épidémique.

Ainsi, les déplacements vers les pays tropicaux, pour des raisons de tourisme ou d'affaires, amènent un nombre grandissant de personnes à consulter leur médecin, soit avant le départ pour être utilement conseillées, soit à leur retour à l'occasion d'un épisode fébrile, diarrhéique ou autre.

Tout en tenant compte de situations particulières, la conduite des médecins doit être orientée vers trois éléments primordiaux : les vaccinations, la chimioprophylaxie et l'hygiène générale.

VACCINATIONS RECOMMANDÉES

L'OMS a fait adopter, depuis 1957, un règlement sanitaire international rendant obligatoires, pour certains pays, les

vaccins correspondant à certaines maladies dites quaranténaires (fièvre jaune, choléra, variole). *Actuellement seul le vaccin anti-amaril est exigé pour tout voyageur se rendant dans une zone endémique intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du sud.* Une seule injection suffit à effectuer dans un centre agréé (se reporter à la liste des centres de vaccination anti-amaril située en annexe de l'ouvrage), au moins dix jours avant le départ pour une primo-vaccination ; le taux de séroprotection est estimé à plus de 90 %, la validité officielle est de dix ans.

Ainsi tout voyageur en provenance de pays où sévit la fièvre jaune (figures 16-1 et 16-2), doit présenter un certificat de vaccination anti-amaril en cours de validité ; en l'absence d'un tel certificat, la personne sera vaccinée à l'arrivée et placée sous stricte surveillance pendant les six jours suivant la date de vaccination.

En 1987, la vaccination contre la méningite A et C a été rendue obligatoire pour toutes les personnes se ren-

La vaccination contre la fièvre jaune représente la seule obligation légale pour les voyages internationaux vers des pays endémiques.

dant au pèlerinage de La Mecque, qu'il s'agisse du pèlerinage annuel (Hadj) ou non (Umrah). En 2000, il y a eu une flambée de *méningococcie* de portée internationale, due à un sérotype, le W135. En prévision des saisons de pèlerinage, le ministère de la Santé d'Arabie Saoudite exige depuis 2001, le vaccin tétravalent ACYW135, pour tout voyageur se rendant dans ce pays (réservé pour le moment aux centres agréés de vaccination). Elle doit dater de plus de dix jours et de moins de trois ans [15]. Ce vaccin est actuellement disponible en France (Ménomune®). Après vaccination, une augmentation d'au moins quatre fois du titre d'anticorps bactéricides est observée pour les quatre sérogroupes inclus dans le vaccin chez 90 % des personnes adultes.



Fig. 16-1. Les zones de fièvre jaune en Afrique.
Zone endémique pour la fièvre jaune 2005. D'après Voyages internationaux et santé (OMS – Genève 2007).



Fig. 16-2. Les zones de fièvre jaune en Amérique latine. Zone endémique pour la fièvre jaune 2005. D'après Voyages internationaux et santé (OMS – Genève 2007).

Choléra

Depuis 1974, le vaccin cholérique injectable du fait de son inefficacité, n'est plus recommandé par l'OMS.

Le Dukoral® vaccin contre le choléra n'est plus disponible en France. Il est administré par voie orale au moins une semaine avant l'exposition éventuelle au *V. cholerae* 01. Chaque dose de vaccin est présentée sous la forme d'une suspension blanchâtre, contenue dans un flacon unidose. Chaque flacon de vaccin est accompagné d'un sachet dose de granulés effervescents de bicarbonate de sodium parfumés à la framboise.

Avant l'ingestion, les granulés effervescents doivent être dissous dans environ 150 ml d'eau fraîche. La suspension vaccinale doit alors être ajoutée à la solution de bicarbonate de sodium et bien mélangée pour obtenir une solution incolore légèrement opalescente.

Pour les enfants âgés de 2 à 6 ans, la moitié de la solution de bicarbonate de sodium est éliminée et la partie

restante (environ 75 ml) est mélangée au contenu entier du flacon vaccinal. Après la dissolution du bicarbonate de sodium dans l'eau et l'ajout du vaccin, le mélange devrait être bu dans un délai maximal de deux heures. Il faut éviter de boire, de manger et d'administrer d'autres médicaments par voie orale une heure avant et une heure après la vaccination.

Posologie

Primo-vaccination

Pour les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus, la primo-vaccination comprend deux doses à au moins une semaine d'intervalle.

Les enfants de 2 à 6 ans doivent recevoir trois doses à intervalle d'au moins une semaine. Si plus de six semaines se sont écoulées entre les doses, la primo-vaccination doit être recommencée.

L'immunisation doit être terminée au moins une semaine avant l'exposition éventuelle au *Vibrio cholerae* 01.

Dose de rappel

Pour assurer une protection continue contre le choléra, une seule dose de rappel est recommandée :

- après deux ans, pour les adultes et les enfants de 6 ans et plus ;
- après six mois pour les enfants âgés entre 2 et 6 ans.

Contre-indications

En raison du manque d'études et de données sur la tolérance et l'immunogénicité du vaccin, on doit éviter la vaccination chez les enfants âgés de moins de deux ans, chez les femmes enceintes ainsi que chez les sujets de 65 ans et plus.

Variole

Le 8 mai 1980, l'Assemblée mondiale de la santé a proclamé l'éradication de la variole dans le monde. Cette éradication a eu des répercussions profondes sur l'obligation de présenter un certificat de vaccination pour les voyages internationaux. Ainsi, le règlement sanitaire international a été amendé en 1981 afin de supprimer toute référence à la variole et au certificat de vaccination antivariolique.

Encéphalites

Encéphalite japonaise

Le vaccin contre l'encéphalite japonaise est indiqué en cas de séjour prolongé en milieu rural dans les zones d'endémicité, particulièrement en Asie du sud (y compris en Inde et au Népal) et en Asie orientale. Ce vaccin est disponible dans les centres agréés de vaccination (ATU) ; elle est assurée par trois injections à j0, j7 et entre j14 et j30 à partir de l'âge de 3 ans (la dernière est indiquée au moins dix jours avant le départ) ; un rappel est recommandé deux ans plus tard. Chez les enfants entre un et trois ans, on administre la demi-dose [1, 2].

Encéphalite à tiques

Pour un séjour prolongé en zone rurale lors d'un séjour printanier, ou estival en Europe centrale, orientale et du nord, une prévention contre l'encéphalite à tiques est recommandée. La vaccination est réalisée en trois injections, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième neuf à douze mois après la deuxième avec rappels tous les trois ans.

Il existe désormais une présentation enfant administrable selon le même schéma à partir de l'âge d'un an. La prescription de ce vaccin, d'après le Comité technique des vaccinations, devra être posée au cas par cas ; il n'y a pas de recommandation officielle de ce vaccin en France [1].

QUE FAIRE EN CAS DE CONTRE-INDICATION À UNE VACCINATION INTERNATIONALE OBLIGATOIRE ?

Aucune contre-indication vaccinale, en dehors des contre-indications habituelles, n'est prévue pour les voyages internationaux et le médecin traitant doit spécifier les raisons et délivrer un certificat rédigé dans la langue du pays de destination ou en anglais. Cependant, les autorités sanitaires aux frontières peuvent refuser ce certificat et soumettre le voyageur à une vaccination forcée, ou à des mesures d'isolement ou de surveillance médicale pendant le délai d'incubation officiel de la maladie.

D'AUTRES VACCINS PEUVENT-ILS ÊTRE CONSEILLÉS ?

D'autres vaccins, non obligatoires selon les réglementations internationales, sont cependant vivement recommandés.

Le voyage est l'occasion d'une vérification de l'état vaccinal et d'une remise à jour de l'immunité vaccinale ; il s'agit essentiellement des vaccinations antipoliomyélitique, antitétanique et, pour certains pays, le vaccin diphtérique.

Infections invasives à méningocoques

La vaccination contre les infections invasives à méningocoques est recommandée [1] :

- aux enfants de plus de 2 ans et aux jeunes adultes se rendant dans une zone où sévit une épidémie (ceinture de la méningite en Afrique) ;
- à toutes les personnes se rendant dans une zone d'épidémie pour y exercer une activité dans le secteur de la santé ou auprès des réfugiés ;
- aux personnes quel que soit leur âge, se rendant dans une zone d'endémie au moment de la saison de transmission, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale.

La vaccination n'est pas recommandée chez les autres voyageurs, y compris ceux séjournant brièvement dans une zone d'épidémie mais ayant peu de contact avec la population locale.

Trois vaccins contre les méningocoques sont actuellement disponibles en France :

- le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C ;
- le vaccin des sérogroupes A + C ;
- le vaccin tétravalent A, C, Y, W 135 (disponible actuellement dans les centres agréés de vaccinations internationales). Il est réservé aux voyageurs exposés se rendant dans une zone où le risque de méningite à méningocoque W135 est avéré. Il est exigé par les autorités saoudiennes pour les personnes se rendant au pèlerinage de La Mecque et de Médine. La vaccination doit dater de plus de dix jours et de moins de trois ans [2].

Hépatite A

Il peut être recommandé à partir de l'âge d'un an à l'occasion d'un séjour dans un pays où l'hygiène est précaire. Le risque de contamination est de 3/1 000 lors d'un séjour dans une zone à haut risque et de 20/1 000 en cas de conditions d'hygiène précaire. La durée de protection est de dix ans après une injection avant le départ et un rappel 6 à 12 mois plus tard ; un examen sérologique préalable (IgG) a un intérêt pour les personnes ayant vécu en zone d'endémie, ou ayant des antécédents d'ictère ou les personnes nées avant 1945. Il est aussi recommandé chez le voyageur porteur d'une maladie chronique du foie.

Hépatite B

En dehors des vaccinations incluses dans le calendrier vaccinal français, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour des séjours fréquents ou prolongés en zone endémo-épidémique. Trois schémas de vaccination sont possibles : 0, 1 et 6 mois ou 0, 1, 2 et 12 mois lorsque l'immunité doit être rapidement acquise ou encore un protocole accéléré à j0, j10, j21, avec rappel à 12 mois chez l'adulte (pour un départ en urgence dans des zones de haute endémicité).

Typhoïde Vi

Le vaccin typhoïdique Vi est recommandé pour les enfants à partir de 2 ans. La durée de protection est de trois ans après une injection qui doit être faite au plus tard 15 jours avant le départ. Ce vaccin est recommandé pour des séjours prolongés ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire.

Rage

Le vaccin rabique est indiqué à titre préventif lors d'un séjour prolongé dans un pays à haut risque. Il est particulièrement recommandé chez les jeunes enfants dès l'âge de la marche en trois injections à j0, j7, j21 ou j28, avec rappel un an plus tard, la durée de protection est estimée à 5 ans. *La vaccination préventive ne dispense pas d'un traitement curatif* qui doit être pratiqué le plus tôt possible en cas de morsures par un animal atteint ou suspect de rage [11].

Grippe

Le vaccin grippal est recommandé en fonction de la destination et de la saison pour tous les adultes et enfants à partir de 6 mois participant à un voyage en groupe, notamment en bateau de croisière et pour le personnel naviguant des bateaux de croisière et des avions, ainsi que le personnel de l'industrie des voyages (guides) accompagnant les groupes des voyageurs. Toutefois le vaccin adapté à l'hémisphère sud n'est à ce jour disponible que sur autorisation temporaire nominative (ATU).

Chez les enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant une deuxième dose sera administrée un mois après (de 6 mois à 35 mois : dose à 0,25 ml).

MISE AU POINT D'UN CALENDRIER DE VACCINATIONS INTERNATIONALES

Le calendrier des vaccinations doit être mis au point dès la première consultation, en fonction du pays de destination, des conditions de séjour. Il est important de disposer d'un temps suffisant pour effectuer tous les vaccins en fonction du statut vaccinal : primo-vaccination ou rappel. Le délai optimum pour réaliser l'ensemble des vaccinations est d'au moins de deux mois.

L'efficacité et l'effet bénéfique des associations vaccinales permettent de limiter le nombre des injections, des visites et de raccourcir le délai entre les vaccinations. Actuellement plusieurs vaccins sont combinés dans la même seringue ou injectés simultanément dans deux endroits différents de l'organisme (voir chapitre 6, Associations vaccinales). Autrefois on a noté une concurrence antigénique entre l'association d'un vaccin cholérique ou TAB avec les vaccins viraux ; ces deux vaccins ne sont plus commercialisés en France et ce problème ne se pose plus.

Le voyage est l'occasion d'une vérification de l'état vaccinal : penser au rappel tétanique, diphtérique, poliomyélitique, contre l'hépatite B, l'hépatite A ainsi qu'à d'autres vaccins en fonction d'autres destinations.

CERTIFICAT DE VACCINATIONS INTERNATIONALES

Les vaccinations doivent être inscrites sur un carnet de modèle international. Le certificat international de vaccination contre la fièvre jaune n'est valable que s'il est libellé par les centres habilités à effectuer les vaccinations (se reporter à la liste des centres de vaccination anti-marielle en annexe de l'ouvrage) et à délivrer les certificats internationaux.

La date des vaccinations doit être inscrite dans l'ordre suivant : le jour, le mois et l'année. Le mois doit être inscrit en toutes lettres par exemple : 9 février 2007.

AUTRES MESURES PRÉVENTIVES

D'autres mesures non obligatoires pour les instances internationales sont d'une importance capitale.

Le nombre de cas de paludisme d'importation poursuit sa décroissance annuelle de 6 à 7 % et est estimé en France métropolitaine à environ 5 200 cas en 2006 et une vingtaine de décès rapportés entre 2000 et 2004. Les pays de contamination sont majoritairement situés en Afrique subsaharienne avec 84 % d'accès à *Plasmodium falciparum* dont une centaine est grave [1].

La chimioprophylaxie antipaludique (tableau 16-1) doit être systématiquement mise en œuvre pour tout voyageur séjournant en zone d'endémie, quel que soit son âge et la durée de son séjour [1, 2]. Elle doit commencer la veille ou le jour du départ pour la chloroquine (Nivaquine®) ou l'association chloroquine-proguanil (Nivaquine®-Paludrine® ou Savarine®) ou l'association atovaquone-proguanil (Malarone®), ou la doxycycline (Doxypalu®). Elle ne peut être prescrite qu'au-delà de l'âge de 8 ans et en l'absence de grossesse en cours. Pour la méfloquine (Lariam®), il est préférable de commencer le traitement au moins dix jours avant l'arrivée dans la zone à risque afin d'apprécier la tolérance de deux prises sauf si un traitement antérieur a été bien toléré. Quel que soit l'antipaludique choisi, il est conseillé de prendre ce médicament au cours d'un repas.

Les médicaments antipaludiques doivent être impérativement prolongés pendant toute la durée du séjour et quatre à six semaines après le retour. En revanche, dans le cas du traitement préventif par l'association atovaquone-proguanil celui-ci ne sera poursuivi que pendant sept jours. Quel que soit l'antipaludique utilisé, le produit n'est efficace que s'il est pris avec une régularité absolue ; une seule omission interrompt l'effet protecteur.

Des mesures d'hygiène générale permettent d'éviter et de prévenir de nombreuses affections. Les risques dans les pays tropicaux sont liés essentiellement aux *maladies transmissibles par voie orale, cutanéomuqueuse ou par certains vecteurs (mouches, moustiques, tiques)*.

Un certain nombre de mesures, si elles sont bien observées, permettent de diminuer le risque de contamination. Les précautions d'hygiène à observer concernent essentiellement l'hygiène des mains, de l'alimentation ainsi que l'hygiène corporelle ; il faut éviter de marcher pieds nus, de se baigner dans l'eau douce ou d'avoir un contact avec des animaux errants (risque de rage). Il ne

Tableau 16-1. Chimio prophylaxie antipaludique selon les groupes de chimiorésistances, 2007.

GROUPE DE CHIMIORÉSISTANCE	ADULTE	FEMME ENCEINTE	ENFANT
Groupe 1	Chloroquine (Nivaquine®) ; 100 mg/j ; séjour + 4 semaines après		Chloroquine (Nivaquine®) ; 1,5 mg/kg/j ; séjour + 4 semaines après
Groupe 2	Chloroquine (Nivaquine®) : 100 mg/j + Proguanil (Paludrine®) ou Savarine® : 200 mg/j ; séjour + 4 semaines après		Chloroquine (Nivaquine®) : 1,5 mg/kg/j + Proguanil (Paludrine®) 3 mg/kg/j ; séjour + 4 semaines après
Groupe 3	Atovaquone (250 mg) + Proguanil (100 mg) : Malarone® ; 1 cp/j ; séjour + 1 semaine après	Atovaquone (250 mg) + Proguanil (100 mg) ; peut être envisagés si nécessaire	Si < 11 kg : idem ci-dessus Si ≥ 11 kg et < 40 kg : Atovaquone 62,5 mg+ Proguanil 25 mg (Malarone enfant®) ; 1 cp/10 kg/j ; séjour + 1 semaine après
	N/A Mefloquine 250 mg (Lariam®) ; 1 cp/semaine ; 10 jours avant + séjour + 3 semaines après		Si > 15 kg : Mefloquine (Lariam®) ; 5 mg/kg/semaine ; 10 jours avant + séjour + 3 semaines après
	Doxycycline (monohydrate de doxycycline) ; 100 mg/j ; séjour + 4 semaines après	N/A	Si plus de 8 ans : Doxycycline (monohydrate de doxycycline) ; 50 mg/j si poids inférieur à 40 kg ; séjour + 4 semaines après

D'après le BEH 2007 ; 24 : 211

faut consommer que de l'eau en bouteille capsulée, les glaçons et les glaces doivent être évités.

La vaccination contre la fièvre jaune en Guyane est obligatoire pour tous les voyageurs âgés de plus d'un an, quelle que soit la durée de leur séjour.

VACCINATION DE L'ENFANT VOYAGEUR

Il convient tout d'abord de faire le point et de mettre à jour les vaccins recommandés dans le calendrier des vaccinations en vigueur : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, infections à *Haemophilus influenzae b*, infections à pneumocoque, hépatite B (dès la naissance si le risque est élevé), rougeole à partir de 9 mois suivie d'une revaccination six mois plus tard avec les vaccins rubéole, oreillon, BCG dès la naissance si l'enfant doit séjourner au moins un mois d'affilé dans un pays de forte endémie tuberculeuse.

Pour les vaccinations plus particulières aux régions tropicales, le vaccin contre la fièvre jaune peut être administré dès l'âge de 9 mois en cas de circonstance épidémiologique particulière, mais n'est obligatoire qu'à partir de l'âge de 12 mois. Exceptionnellement, elle peut être effectuée dès l'âge de 6 mois si le nourrisson doit séjourner en milieu rural ou en forêt ou si une épidémie sévit dans la région visitée. Quel que soit

l'âge, il est seulement disponible dans les centres de vaccinations agréés.

La vaccination contre la *typhoïde* est conseillée à partir de 2 ans pour les enfants voyageant à destination de tous pays aux conditions sanitaires précaires et l'hépatite A à partir de l'âge d'un an. Ces deux vaccins sont aussi conseillés pour les enfants retournant dans leur famille dans ces pays, notamment en Afrique du Nord.

La vaccination préventive antirabique peut être conseillée à partir d'un an chez l'enfant destiné à séjourner dans un pays où se trouvent des chiens errants ou risquent d'être en contact avec des animaux sauvages [11]. Ce sont les jeunes enfants qui affectionnent particulièrement les contacts avec les animaux. En cas de morsure, les vaccins disponibles dans la plupart des pays en développement sont produits sur cellules primaires d'origine animale, relativement inefficace et mal toléré. Seuls les vaccins préparés sur cellules diploïdes humaines ou VERO sont efficaces et bien tolérés. La séro-vaccination post-exposition est souvent inapplicable, d'où l'intérêt de la vaccination préventive avant le départ du fait de l'inexistence dans certains pays de ces derniers vaccins.

La vaccination anti-méningococcique A + C peut être indiquée à partir de l'âge de 2 ans, dans les zones et durant les saisons à risque (saison sèche). En situation épidémique cette vaccination peut être pratiquée dès l'âge de 6 mois.

La prévention du paludisme chez l'enfant obéit aux mêmes règles que pour l'adulte. Il est nécessaire d'adapter les doses au poids de l'enfant :

- chloroquine : 1,5 mg/kg/jour ;
- proguanil : 3 mg/kg/jour ;
- méfloquine : 5 mg/kg/semaine ;
- doxycycline : 50 mg/jour pour les poids inférieurs à 40 kg – contre-indiquée avant l'âge de 8 ans ;

La malarone® est disponible en comprimés pédiatriques : (atovaquone : 62,5 mg, proguanil : 25 mg) peut être administrée chez l'enfant d'un poids de 11 à 40 kg. Pour l'enfant qui pèse plus de 40 kg, la forme adulte peut être utilisée : atovaquone : 250 mg, proguanil : 100 mg. La méfloquine n'existe que sous forme de comprimé quadrisécable dosé à 250 mg adapté à la prophylaxie chez les enfants de plus de 15 kg (environ 3 ans) et la Savarine® n'a pas de présentation adaptée à l'enfant [1].

La chloroquine (1,5 mg/kg/j) et le proguanil (1,5 mg/kg/j) (à partir de 9 kg) sont prescrits séparément chez les sujets de moins de 50 kg.

Par ailleurs les *mêmes précautions d'hygiène* préconisées chez l'adulte doivent être observées.

Il est important d'évaluer le risque du voyage chez l'enfant avant le départ, compte tenu de la destination et la durée du voyage. Il est nécessaire de s'informer des conditions épidémiologiques du pays et des recommandations internationales. Il faut également prendre en considération l'état de santé de l'enfant (est-il sous traitement ? lesquels ?) et se renseigner sur la mise à jour du calendrier de vaccination et les vaccins exigés.

VACCINATIONS DES VOYAGEURS ÂGÉS

Le voyage à l'étranger des personnes âgées intéresse une fraction de plus en plus large de cette population, parfois pour des destinations lointaines, dans un but touristique, mais aussi, pour rendre visite à des enfants expatriés.

En France la couverture vaccinale des personnes âgées est insuffisante. Malvy et coll. [13] lors d'une enquête séro-épidémiologique de la poliomyélite en France, trouvent une proportion élevée de sujets âgés de plus de 50 ans (12 à 44 %), non immuns vis-à-vis des souches de type 2 ou 3. D'après cette étude, 44 % des hommes de plus de 60 ans n'étaient pas protégés vis-à-vis du poliovirus vaccinal de type 3. Une autre étude réali-

sée dans six départements en France, a montré la prévalence des séropositifs pour les souches vaccinales de type 1, 2 et 3 chez les personnes âgées de plus de 60 ans, respectivement de 88 %, 80 % et 84 % pour les femmes et de 92 %, 64 % et 56 % pour les hommes.

Vincent-Ballereau et coll. [20] trouvent dans leur étude une protection contre la diphtérie chez seulement la moitié des sujets âgés entre 40 et 65 ans et chez 1/3 des plus de 65 ans.

D'après Fish [7], 4 sur 10 des personnes âgées de plus de 65 ans qui voyagent ne sont pas protégés contre le tétanos et 8 sur 10 ne sont pas protégés contre la poliomyélite.

Denis et coll. [5] rapportent dans leur étude un taux d'anticorps antidiphtérique inférieur à 0,01 UI/ml chez 33 % des 60 – 70 ans, inférieur à 0,06 chez 42 % des 60-80 ans et un taux protecteur chez 70 % des 56 à plus de 80 ans.

Prazuck et coll. [18] étudiant le statut vaccinal des voyageurs français et européens de 9 156 personnes au départ de Paris vers 12 destinations tropicales, trouvent une couverture vaccinale insuffisante. Elle est respectivement de 64,6 %, de 52 %, de 82,7 %, 85,3 % et de 34,9 %, vis-à-vis de la poliomyélite, de la diphtérie, du tétanos, de la fièvre jaune et de la typhoïde.

Meunier et coll. [14], lors d'une enquête rétrospective du statut vaccinal du tétanos chez 7 000 personnes ayant consulté le Centre de vaccinations internationales et de conseils aux voyageurs de Strasbourg (dont 25 % sont âgés entre 18 et 28 ans et 92 % ont moins de 58 ans), trouvent que 61 % des personnes sont à jour de leur vaccination antitétanique et 28 % ne le sont pas, 25 % ont été vaccinées à l'occasion de leur consultation et pour 3 %, le médecin a conseillé la mise à jour de la couverture vaccinale vis-à-vis du tétanos, le patient préférant le faire par leur médecin traitant. Enfin, chez 11 % leur statut vaccinal est inconnu.

Les patients les mieux protégés sont âgés de moins de 18 ans (76 %) et de 70 % pour ceux âgés entre 19 et 28 ans, puis ce taux diminue régulièrement avec l'âge. Elle est respectivement de 47 % et de 45 % pour les patients âgés de 39 à 48 ans et de 49 à 58 ans. Par ailleurs, l'analyse des résultats montre à l'encontre des données habituelles, que les femmes sont mieux protégées contre le tétanos que les hommes, notamment entre 49 et 58 ans. D'après ces auteurs, la particularité de la population étudiée (population du voyage) qui fait la démarche de préparer le voyage sur le plan du ris-

que sanitaire pourrait expliquer ces résultats inhabituels.

En Angleterre en 1996, 50 % des sujets âgés de plus de 65 ans ne sont pas protégés contre le tétanos.

Le risque pour un voyageur non vacciné d'être atteint de poliomyélite est estimé à 0,02/1 000 par mois d'exposition. Kubli et coll. [9] rapportent entre 1975 et 1984, 175 cas de poliomyélite importés, 47 sont survenus chez des voyageurs en provenance de pays en développement : 13 (soit 27 %), étaient âgés de moins de 20 ans et 16 (soit 34 %) de plus de 40 ans.

Avant le voyage d'une personne âgée, il faut faire le point et une mise à jour des vaccinations. Trois vaccinations de base seront proposées selon la destination : le vaccin tétanique, diphtérique avec un vaccin sous titré et poliomyélitique inactivé. Ces trois vaccins sont combinés dans la même seringue (Revaxis®).

Deux autres vaccins seront proposés : le vaccin contre la grippe et le vaccin pneumococcique.

La grippe constitue une cause majeure de mortalité, elle est la cause importante de décès chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Une étude menée en Angleterre, a montré que la mortalité avait été réduite de 75 % au cours de la saison de grippe courante et précédente, d'où l'intérêt d'une vaccination antigrippale annuelle chez les plus de 65 ans. Cette vaccination est remboursée pour les bénéficiaires du régime général de la Sécurité sociale contre la grippe.

La vaccination pneumococcique est recommandée dans de nombreux pays européens et aux États-Unis chez les personnes âgées de plus de 65 ans particulièrement chez ceux fragilisés par une affection chronique, aux sujets immunodéprimés ou porteurs d'une brèche ostéo-méningée.

Selon la destination, d'autres vaccins peuvent être proposés : le vaccin contre la typhoïde, en cas de séjour dans un pays dont le niveau sanitaire est encore rudimentaire.

La vaccination contre la fièvre jaune sera effectuée selon les mêmes recommandations énoncées plus haut.

Avant le voyage d'une personne âgée, il est nécessaire de vérifier la faisabilité du voyage, l'adaptation éventuelle des conditions du voyage, les vaccinations à pratiquer et l'état de santé de la personne et des médicaments nécessaires à emporter.

VACCINATIONS DES FEMMES ENCEINTES VOYAGEUSES

Certaines maladies auxquelles sont exposés tous les sujets qui se rendent dans les régions tropicales peuvent être redoutables pendant la grossesse en raison des risques aussi bien pour l'enfant que pour la mère.

Quelle que soit la destination, une mise à jour des vaccinations contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie (avec une dose réduite) est recommandée. Un rappel de vaccin tétanique peut être indiqué à n'importe quelle période de la grossesse. Le vaccin diphtérique peut être recommandé à l'occasion d'un séjour prolongé dans un pays d'endémie avec une dose réduite (soit environ 1/10^e de la dose normale).

La vaccination contre l'hépatite B, comme pour tous les vaccins inactivés, ne détermine pas d'effets secondaires chez le fœtus. L'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte nécessite que l'on mette en balance, les avantages escomptés et les risques éventuels chez le fœtus. Ce vaccin peut être indiqué à l'occasion d'un séjour prolongé en zone de haute endémicité.

L'effet de la vaccination contre l'hépatite A sur le développement embryon-fœtal n'a pas été évalué. Par mesure de précaution, il est donc préférable de ne pas vacciner pendant la grossesse.

La vaccination grippale peut être indiquée à partir du 2^e trimestre de la grossesse.

Ce sont essentiellement les vaccins à virus vivants atténués qui sont légalement contre-indiqués pendant la grossesse.

Le vaccin rabique en post-exposition s'impose d'office chez la femme enceinte mordue par un animal enragé ou suspect de rage.

Le vaccin contre la rougeole est exceptionnellement envisagé chez la femme enceinte.

La vaccination anti-marijuana s'impose lors d'un voyage dans les régions d'endémie ou infectées de fièvre jaune en Afrique et en Amérique intertropicale. Les enquêtes effectuées dans le monde montrent l'innocuité de cette vaccination, quel que soit l'âge de la grossesse.

Plusieurs études épidémiologiques effectuées dans le monde, ont montré l'absence de pathogénicité du vaccin polio oral.

La vaccination méningococcique A et C peut se justifier lors d'un voyage dans une zone d'endémicité ou lors

d'un contact avec un malade atteint de méningite due au sérogroupes A ou C.

Certains vaccins sont inutiles ou ne sont à prescrire qu'exceptionnellement pendant la grossesse : les deux vaccins polysaccharidiques, contre l'*Hémophilus influenzae b* et le pneumocoque, trouvent peu d'indications chez la femme enceinte.

Le *paludisme* constitue le principal problème pour la femme enceinte qui voyage en zone tropicale. Il est déconseillé aux femmes enceintes de se rendre dans les pays du groupe 3 (zone de forte transmission et de multirésistances) du paludisme, rendant difficile la prophylaxie antipalustre du fait de la contre-indication de la méfloquine (Lariam®). Seuls la chloroquine, le proguanil et la quinine sont autorisés ; les zones de chlororésistance doivent impérativement être évitées. La doxycycline (Doxypalu®) est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du 2^e trimestre (risque de coloration des dents de lait).

La *chimio prophylaxie et la protection contre les moustiques* généralement recommandées pour tout voyageur doivent être particulièrement conseillées chez les femmes enceintes.

VACCINATION DES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH

Le vaccin contre la fièvre jaune (vivant atténué) est contre-indiqué lorsqu'il existe un état d'immunodépression (lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ de sang), quelle que soit l'origine de cet état. Dans ce cas, la durée de protection peut être plus courte que celle de la population générale vaccinée.

Les autres vaccins sont recommandés comme à l'ensemble des voyageurs, mais leur bénéfice réel doit être confronté au risque de stimulation transitoire de la réplication rétrovirale [1].

VACCINATION CONTRE LA GRIPPE AVIAIRE

La grippe aviaire est une infection provoquée par des virus grippaux de type A, en particulier les sous-types H5, H7 et H9. Elle peut toucher presque toutes les espèces d'oiseaux sauvages ou domestiques. Elle est

généralement asymptomatique et entraîne une mortalité élevée dans les élevages industriels des dindes et des poulets. Le virus aviaire peut aussi contaminer le porc et d'autres mammifères. *L'infection humaine résulte principalement d'un contact direct avec des volailles infectées ou des surfaces et des objets contaminés par leurs déjections.* On considère que la contamination de l'homme se fait surtout au cours d'une exposition massive lors de l'abattage, du dépeçage et de la préparation des volailles malades avant la cuisson.

Le virus grippal aviaire H5N1 a été isolé pour la première fois en 1997, lors d'une épidémie à Hong Kong. Il avait alors causé la mort de six personnes. Puis il est réapparu fin 2003, dans plusieurs pays d'Asie, suivi des premiers cas humains provoquant des épizooties chez les volailles.

Jusqu'à ce jour le nombre de cas cliniques identifiés comme étant causé par le virus à H5N1 est peu important. Depuis 2003 et selon l'OMS, au 15 juin 2008, 383 cas humains confirmés d'infection par le virus grippal aviaire H5N1 étaient signalés dans le monde dont 245 décès, résultant d'une transmission oiseau-homme dans des situations de contact répétés liés à une activité de type plumage de volailles. Les deux seuls cas suspectés de transmission inter-humaine semblent avoir eu lieu dans un environnement très particulier de type soins mère-enfant malade [17].

Les cinq pays qui rendent compte de 90 % des cas de grippe aviaire sont l'Indonésie (b = 133), le Vietnam (b = 106), l'Égypte (b = 50), la Chine (b = 30) et la Thaïlande (b = 23). Le nombre de pays ayant notifié des cas chez l'homme est passé de 2 en 2003 à 9 en 2006 et 2007.

Les cas de grippe aviaire H5N1 ont été notifiés aussi bien chez l'homme que chez la femme. La proportion de cas chez la femme a montré des variations selon les pays (36 % en Thaïlande et 68 % en Égypte). L'âge moyen des cas était de 21,7 ans ; l'âge médian de 20 ans. Les cas sont survenus à des âges compris entre moins d'un an et 81 ans. Vingt-huit pour cent de l'ensemble des cas sont survenus entre 0 et 9 ans ; 24 % entre 10 et 19 ans, 25 % entre 20 et 29 ans.

Comme tous les virus grippaux de type A, le sous-type H5N1 a une grande capacité à muter au cours du temps, mais aussi à échanger ses gènes avec des virus grippaux appartenant à d'autres sous types infectants d'autres espèces. Il peut aussi subir une mutation qui permette sa transmission d'une personne à une autre par simple contact et déclencher une pandémie mon-

diale qui pourrait causer entre 2 et 7,4 millions de décès.

Les vaccins pré-pandémiques offrent une première protection à la population dans l'attente d'un vaccin pandémique qui ne pourra être fabriqué qu'après l'apparition d'un nouveau virus transmissible d'homme à homme. À ce jour aucun cas de transmission inter-humaine du virus H5N1 n'a encore été mis en évidence. Les vaccins pré-pandémiques sont fabriqués à partir de différentes souches de virus H5N1 responsable de la maladie, les plus susceptibles de déclencher la pandémie, peuvent être utilisés pour contribuer à immuniser la population à l'avance.

Les vaccins pandémiques ne peuvent être fabriqués qu'une fois la pandémie déclenchée, car ils nécessitent de connaître la souche exacte du virus H5N1 responsable de la maladie. Cette souche sera fournie aux producteurs qui entameront alors la fabrication du vaccin. Le délai entre l'apparition du virus et la production d'un vaccin serait au minimum de quatre à six mois.

Une pandémie peut se déclencher quand trois conditions sont remplies :

- émergence d'un nouveau sous type de virus grippal ;
- infection de l'homme par ce virus qui provoque une pathologie grave ;
- propagation interhumaine.

L'analyse des virus isolés chez les animaux et les humains depuis l'émergence du virus A (H5N1) à Hong Kong en 1997 montrent que la majorité des virus H5N1 qui circulent depuis 2003, appartiennent à deux clades (ou groupes génétiques) distinctes composées chacune de virus étroitement apparentés. Les virus de clade 1 ont circulé au Cambodge, en Thaïlande et au Vietnam et ont été à l'origine des infections humaines survenues dans ces pays en 2004 et 2005. Les virus de clade 2 ont circulé chez les oiseaux en Chine et en Indonésie en 2003-2004. En 2005-2006, ils se sont propagés vers l'Ouest, pour atteindre le Moyen-Orient, l'Europe et l'Afrique [8].

Avant qu'un vaccin grippal H5N1 soit prêt à être utilisé, il y a plusieurs étapes à franchir. Les virus destinés à la préparation de certains vaccins sont cultivés sur embryon de poulet. Cependant, l'atteinte de l'embryon de poulet par le virus A (H5N1) nécessite des techniques complexes de génétique inverse avec un virus A (H1N1) afin d'obtenir une souche non virulente cultivable avec les moyens classiques.

Ces techniques consistent à procéder à un réassortiment du matériel génétique sélectionné sur le virus provenant des cas humains avec celui d'un virus de laboratoire. Le virus qui en résulte est reconnu par le système immunitaire humain, provoque une réaction d'immunité mais n'est pas pathogène. On peut aussi procéder à une modification génétique du virus de façon à ce qu'il ne soit plus létal pour les embryons de poulets.

En France, plusieurs candidats vaccins aviaires (H5N1) avec ou sans adjuvant produit par trois laboratoires pharmaceutiques (Glaxo-Smith-Kline, Sanofi-Pasteur, Novartis) utilisent clade 1 et clade 2 sont en cours d'étude en phase I, II, ou III. Toutefois, le 16 juin 2008, le groupe pharmaceutique Novartis a retiré sa demande d'homologation pour son vaccin, destiné à prévenir une pandémie du virus H5N1 de la grippe aviaire, selon un communiqué de l'agence européenne du médicament.

Plusieurs vaccins préparés à partir d'une souche de virus H5N1 sont en cours de développement. Les essais cliniques effectués avec ces vaccins ont démontré une immunogénicité élevée à la fois contre la souche vaccinale H5N1 et contre des souches H5N1 variantes apparentées au virus vaccinal.

En matière de politique vaccinale, le plus important c'est d'obtenir le plus grand nombre de doses de vaccins contenant la plus petite quantité d'antigène. L'utilisation d'un adjuvant permet d'améliorer l'immunogénicité du vaccin. Plusieurs adjuvants sont actuellement utilisés : émulsion huile et eau, AF03, hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, ASO3.

Dans leur étude, Treanor et coll. [19] ont administré chez des volontaires adultes âgés de 18 à 64 ans, deux doses de vaccin monovalent sous unité inactivé non adjuvé – antigène type A (H5N1) – à un mois d'intervalle, préparé par Sanofi-Pasteur qui s'est révélé d'une faible immunogénicité. Sur les 99 volontaires ayant reçu deux doses de 90 µg de vaccin, seuls 54 % d'entre eux ont développé un taux d'anticorps pouvant conférer une protection suffisante contre le virus aviaire *influenzae*.

Lors d'une étude multicentrique randomisée réalisée par Bresson et coll. [3], 300 volontaires en bonne santé, âgés de 18 à 40 ans ont reçu l'une des six formulations du vaccin grippal inactivé fragmenté (splité) A/Vietnam 1194/2004 H5N1 préparé également par Sanofi-Pasteur. Les sujets inclus dans l'étude ont été affectés au hasard à l'un des six groupes qui ont reçu 7, 5, 15, ou

30 µg d'hémagglutinine (HA) virale, avec ou sans adjuvant (hydroxyde d'alumine). Chaque sujet a reçu deux injections intramusculaires du vaccin à 21 jours d'intervalle (chaque fois la même formulation). Un contrôle sérologique a été effectué à j0 au moment de la première injection et à j21 et j42. Toutes les formulations testées ont induit une réponse immunitaire décelable chez certains sujets dès la première dose. C'est le vaccin adjuvé dosé à 30 µg qui a induit la meilleure réponse 66,7 % après la deuxième dose, avec le test IH d'inhibition de l'hémagglutinine. Pour les doses plus faibles du vaccin, l'adjuvant n'a pas eu d'effet sur la réponse immunitaire. L'injection de deux doses de vaccin titrant 7,5 µg ou 15 µg avec ou sans adjuvant ont induit une séroconversion chez plus de 40 % des sujets.

Une étude a été réalisée en Belgique [6] avec un vaccin produit à partir d'un virus H5N1 inactivé comportant un nouvel adjuvant (AF03), chez 266 volontaires adultes âgés de 18 à 40 ans. Chacun d'entre eux a bénéficié de deux doses d'une même formulation vaccinale. Quatre différents dosages antigéniques ont été évalués. Le vaccin contenant 1,9 µg d'antigène représentant le dosage le plus bas, a induit une réponse immunitaire chez plus de 70 % des volontaires ayant participé à l'essai clinique et le vaccin contenant 3,75 µg d'antigène chez plus de 80 % des volontaires. L'autorité américaine de santé a approuvé le vaccin Sanofi-Aventis contre le virus H5N1 premier vaccin humain contre la grippe aviaire.

L'étude H5N1-007 est un essai de phase 1, contrôlé, randomisé et monocentrique. Les 400 volontaires sains âgés de 18 à 60 ans étaient randomisés pour recevoir deux doses à 21 jours d'intervalle d'un vaccin grippal prépandémique monovalent fragmenté (souche H5N1 A/Vietnam/1194/2004 produit par le laboratoire GSK), avec quatre différentes concentrations en antigène : 3,78 µg, 7,5 µg, 15 µg et 30 µg d'hémagglutinine. Pour chaque dose testée, il existait une comparaison avec ou sans adjuvant soit huit groupes de 50 sujets. Les résultats de l'étude effectuée montrent que l'administration de deux doses de vaccin adjuvé titrant 3,8 µg d'antigène induisent la production d'anticorps neutralisants chez 37 des 48 participants (77 %). Ce vaccin protège aussi les furets d'une infection fatale liée au virus H5N1 (ce vaccin a eu une AMM européenne).

Carter et coll. [4] rapportent les résultats observés dans deux études cliniques après l'administration de deux doses du vaccin adjuvé ASO3-H5N1 titrant 3,75 µg d'hémagglutinine H5 chez des volontaires âgés de 18 à 60 ans. Une réponse immunitaire a été observée contre

la souche clade 1 homologue A/Vietnam/1194/2004 et contre les souches hétérologues clade 2 non contenues dans le vaccin (A/Anhui/1/2005, A/Indonésie5/2005 et A/Turkey/1/2005). Cette réponse croisée entre les clades a persisté après la première injection pendant plus de six mois chez la majorité des vaccinés.

Kodihalli et coll. [10] ont rapporté les résultats d'une étude chez la souris d'un vaccin ADN codant pour l'hémagglutinine du virus grippal (H5N1) A/HK/156/97. Ce vaccin a déterminé une immunité chez la souris à la fois contre le virus homologue administré et le virus isolé du poulet A/CK/HK/258/97 (H5N1).

En France, la Direction générale de la santé recommande aux voyageurs, lors de leur séjour au Vietnam et dans les autres pays d'Asie du Sud-Est, d'éviter tout contact avec les volailles et les oiseaux c'est-à-dire de ne pas se rendre dans les élevages, sur les marchés aux volailles et aux oiseaux, d'éviter tout contact avec les volailles vivantes ou mortes et ne consommer que des aliments bien cuits.

En plus des recommandations d'hygiène générale concernant les voyageurs, il faut éviter de consommer des aliments crus ou peu cuits, en particulier les viandes et les œufs. Il faut par ailleurs se laver régulièrement les mains à l'eau et au savon ou avec un soluté hydro-alcoolique avant de manger, boire ou fumer.

Dans les sept jours suivant le retour, toute personne présentant des symptômes grippaux doit contacter le SAMU ou consulter son médecin traitant.

GRIPPE A (H1N1) PORCINE

La grippe porcine est une infection provoquée par un virus grippal A mutant (H1N1), qui est une combinaison génétique du virus porcin et aviaire. Depuis les premiers cas rapportés au Mexique en avril 2009, le virus A grippal H1N1 poursuit sa progression dans le monde.

D'après l'OMS, le virus grippal A H1N1 a déjà infecté 28 774 personnes dans 74 pays et a fait 144 morts. La majorité des nouveaux cas ont été recensés au Mexique, au Royaume-Uni et en Australie. Les États-Unis comptent 13 217 cas avérés contre 5 717 au Mexique, 2 446 au Canada et 1 694 au Chili. En Europe, le Royaume-Uni est le plus touché avec 66 cas avérés de grippe A, suivi de l'Espagne (331). En France, le nombre de cas de grippe s'élève à 80 dont 68 sont des personnes ayant voyagé dans des zones à risque. Les 12

autres ont été en contact direct avec des voyageurs revenant des mêmes pays. Aucune forme sévère de la maladie n'a été observée.

Lors de son assemblée le 11 juin à Genève, l'OMS a annoncé le passage au niveau d'alerte 6 devant la progression de la grippe A H1N1, officialisant le survenue de la première pandémie mondiale du XXI^e siècle. Mais l'OMS a laissé les États libres de déterminer les mesures à prendre face à la pandémie. Tandis qu'en France, la Cellule interministérielle de crise (CIC) maintient son cap du niveau d'alerte 5 tout en renforçant son dispositif sanitaire et a décidé de ne pas s'aligner sur le niveau 6 de l'alerte, préconisé par l'OMS. Actuellement, aucun vaccin H1N1 n'est disponible dans le monde. Plusieurs laboratoires effectuent des recherches pour la production d'un tel vaccin dans les plus brefs délais. Le laboratoire Novartis a annoncé la production d'un premier lot de vaccin contre la grippe A H1N1 produit par culture cellulaire. Dix litres seront utilisés pour les essais pré-cliniques et éventuellement cliniques. Novartis espère que les premières doses de vaccin seront disponibles dans les premiers mois d'automne.

Bibliographie

- [1] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008, (à l'attention des professionnels de santé). *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 24 : 207-13.
- [2] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Calendrier vaccinal 2008- Avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 129-38.
- [3] Bresson JL, Perrone C, Launay O. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine : a phase 1 randomized trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1657-62.
- [4] Carter NJ, Plosker GL. Pandemic influenza vaccine H5N1 (split virion), inactivated, adjuvant) prepandemic : a review of its use as an active immunization against influenza subtype virus. *Biodrugs* 2008 ; 22 : 279-92.
- [5] Denis F, Alain S, Ploy MC. Pourquoi et comment la protection vaccinale des adultes doit être réexaminée ? *La Lettre de l'infectiologue* 2001 ; 16 : 1-6.
- [6] De Wilde M. Clinical trial of H5N1 influenza vaccine conducted in Belgium. *Drug Discovery* De WILDE, NGPEU 4: 04-2007.
- [7] Fisch A. Les vaccinations du voyageur : rôle du généraliste. *Immunol Med* 1993 ; 10 : 109-19.
- [8] http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/fr.
- [9] Kubli D, Steffen R, Schär M. Importation of poliomyelitis to industrialized nations between 1975 and 1984: evaluation and conclusions for vaccination recommendations. *Br Med J* 1987 ; 295 : 169-71.
- [10] Kodihallis, Goto H, Kobassa DL, et al. DANN vaccine encoding hemagglutinin provides protective immunity against H5N1 influenza virus infection in mice. *J Virol* 1999 ; 73 : 2094-8.
- [11] Le Guerrier P, Pilon PA, Deshaies D, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis for the international traveller : a decision analysis. *Vaccine* 1996, 14 : 167-76.
- [12] Lerou-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 580-9.
- [13] Malvy D, Drucker J. Elimination of poliomyelitis in France : epidemiology and vaccine status. *Public Health Rev* 1993 ; 21 : 41-9.
- [14] Meunier O, Harno J, Muhl A. Vaccination antitétanique chez les patients ayant consulté le Centre de vaccinations internationales et de conseil aux voyageurs de Strasbourg. *Bull Epidemiol Hebd* 2005 ; 7 : 25-26.
- [15] Organisation mondiale de la santé. Dispositions sanitaires pour les voyageurs se rendant en Arabie Saoudite. Pèlerinage à La Mecque (Hadj). *Relev Epidemiol hebd* 2008 ; 83 : 413-20.
- [16] Organisation mondiale de la santé. Élaboration d'un vaccin efficace contre le virus H5N1 de la grippe aviaire chez l'homme. *Relev Epidemiol Hebd* 2004 ; 79 : 25-6.
- [17] Organisation mondiale de la santé. Le point sur la grippe aviaire A (H5N1) chez l'homme : cas confirmés par l'OMS, novembre 2003-mai 2008. *Relev Epidemiol Hebd* 2008 ; 46 : 415-20.
- [18] Prazuch T, Semaille C, Defayolle M, et al. Statut vaccinal des voyageurs français et européens : étude de 9156 sujets au départ de Paris vers 12 destinations tropicales. *Revue Épidémiologique et Santé Publique* 1998 ; 46 : 64-72.
- [19] Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza A(H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1343-5.
- [20] Vincent-Ballereau F, Schrive I, Fisch A, et al. Immunité antidiphthérique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique. *Bull Epidemiol Hebd* 1995 ; 15 : 65-7.
- [21] Zuckerman JN. Vaccines children and travelling. *Vaccine* 1999 ; 2 : 12-3.

Autres situations particulières

CHAPITRE 17

Insuffisance rénale et transplantation	153
Enfants soumis à un traitement immunodépresseur	155
Maladie de Hodgkin	157
Splénectomie	158
Cancer	159
Mucoviscidose	160
Traitement anticoagulant	161
Hémophilie	161
Prématurité	161
Allaitement	164
Néphropathie	164
Cardiopathies	165
Affections neurologiques	166
Intervalle théorique et réel à respecter entre les injections vaccinales	167
Médecine sportive	167

INSUFFISANCE RÉNALE ET TRANSPLANTATION

Grippe

Les différentes études publiées montrent l'aggravation des maladies rénales chroniques lors des épidémies de grippe avec risque important de complications mortelles. Plusieurs auteurs font état de la vaccination antigrippale et de son intérêt chez les sujets atteints d'une maladie rénale chronique, avec ou sans hémodialyse, sous corticothérapie ou traitement immunodépresseur.

L'étude de Lagrange et coll. [66] a montré la bonne tolérance et l'efficacité sérologique de la vaccination grippale chez des malades en insuffisance rénale chronique, traités par hémodialyse et chez des sujets ayant subi une transplantation rénale et soumis à un traitement immunodépresseur et corticoïdes.

L'étude de l'immunité sérique dans les deux groupes par rapport à un groupe témoins a montré l'apparition des anticorps spécifiques uniquement chez les hémodialysés. Chez les malades soumis à un traitement immunodépresseur, ils ont noté l'absence d'acquisition des anticorps.

Toutefois, Caroll [21] étudiant la vaccination grippale chez des transplantés soumis à un traitement immunodépresseur, note un taux significativement plus bas en IgG par rapport aux témoins.

Les mêmes résultats ont été obtenus par Brun [16], lors de son étude chez des sujets soumis à une corticothérapie. Shet et coll. [97], Pabico et coll. [86], ainsi que Orbals et coll. [85] notent une augmentation des rejets chez les transplantés rénaux lors d'une grippe, alors que ces mêmes auteurs ainsi que d'autres insistent sur la parfaite tolérance et l'efficacité de la vaccination grippale chez ces sujets, avec des résultats sérologiques moins favorables mais suffisants pour déterminer une protection antigrippale.

Jordan et coll. [57] ont vacciné contre la grippe 22 insuffisants rénaux hémodialysés soumis à un traitement corticoïdes et immunodépresseur en les comparant avec un groupe témoin, l'étude des anticorps après vaccination n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

Mauch et coll. [74] ont étudié l'immunogénicité et la tolérance du vaccin grippal splité trivalent chez 51 transplantés, âgés entre 20 mois et 18 ans (avec une moyenne d'âge de 6,3 ans) : 35 d'entre eux ont eu une transplantation rénale, 14 du foie, une personne du rein et du foie, en comparaison avec un groupe témoin bien portant. L'intervalle entre la vaccination et la transplantation variait entre 3,4 mois et 10,6 ans avec une moyenne de 20 mois. La vaccination a été bien tolérée. L'étude des anticorps, un mois après vaccination, a montré 82 % de séroconversion pour le virus A et 60 % pour le virus B ; ces résultats sont tout à fait comparables à ceux observés chez les témoins.

Cependant, le taux des anticorps post-vaccinaux était dix fois plus élevé chez ceux ayant des anticorps anti-A ou anti-B avant vaccination. Trois mois après vaccination, un taux d'anticorps protecteur a été observé chez 77 % des enfants ayant des anticorps avant vaccination contre 26 % chez les séronégatifs. Aucune différence n'a été observée pour le virus B.

Pneumocoque

Furth et coll. [39] ont étudié l'efficacité des sérotypes 3 et 14 après administration du vaccin pneumococcique 23, chez 41 enfants, avec une moyenne d'âge de 12,4 ans, dont 14 insuffisants rénaux chroniques, 10 sous dialyse et 17 ayant une transplantation rénale. Aucun d'entre eux n'a reçu antérieurement le vaccin

pneumococcique. Un mois après vaccination 76 % des dialysés et 61 % des enfants transplantés ont augmenté deux fois le titre des anticorps observé avant vaccination. Le taux moyen d'anticorps était supérieur ou égal à 1,0 µg/ml un mois après vaccination et supérieur ou égal à 0,15 µg/ml un an après.

Arnold et coll. [8], étudiant l'efficacité de la vaccination pneumococcique chez des transplantés rénaux, effectuée deux mois après la greffe, trouvent 95 % de séroconversion 6 à 12 semaines après vaccination contre 59 % à 76 % selon le sérotype à 6 mois. Des résultats comparables ont été observés par Fuchshuber et coll. [37], chez des enfants hémodialysés ou insuffisants rénaux chroniques, avec 83 % de séroconversion un mois après vaccination et 48 % un an plus tard. La protection serait inférieure à 3 ans et demi chez les hémodialysés [39].

Watson et coll. [116] ont administré le vaccin pneumococcique à 75 transplantés rénaux adultes, sous traitement immunodépresseur, dont 32 splénectomisés avant transplantation. Le taux des anticorps des sérotypes 12 F et 14 avant vaccination ne montrait pas de différence significative. Un mois après vaccination, 50 % et 84 % des splénectomisés ont présenté une séroconversion vis-à-vis respectivement des sérotypes 12 F et 14 contre 70 et 70 % chez les non splénectomisés.

Des résultats comparables ont été observés par Dengler et coll. [30], avec un taux d'anticorps similaire aux témoins bien portants (93 % versus 100 %), chez des patients transplantés hépatique ou cardiaque après vaccination avec le vaccin pneumo 23 valences.

Pourfarziani et coll [87b] ont administré le vaccin pneumo 23 à 51 personnes hémodialysées, insuffisants ou transplantés rénaux. L'étude des anticorps avant vaccination un mois, six mois et un an après vaccination montre une séroconversion de 96 % (49/51), à 4 semaines, 48/51 (94 %) à 6 mois et nettement inférieure à un an 38/45 (85 %).

Diphtérie, tétanos, coqueluche

Lisciano et coll. [70], ont étudié l'immunogénicité et la tolérance des vaccins diphtérique et tétanique en primo-vaccination, chez 54 transplantés rénaux et 35 autres sous hémodialyses ; l'étude des résultats a montré une persistance plus longue de l'immunité chez les hémodialysés par rapport aux transplantés.

Ghio et coll. [41], étudiant la tolérance et l'efficacité des vaccins diphtérique et tétanique chez 35 enfants hémodialysés depuis $2,2 \text{ ans} \pm 1,7 \text{ ans}$ (âge moyen $13 \text{ ans} \pm 6 \text{ ans}$) et chez 54 transplantés rénaux depuis $5,5 \text{ ans} \pm 3,6 \text{ ans}$ (âge moyen $17 \text{ ans} \pm 5,5 \text{ ans}$), en comparaison avec un groupe contrôle de 15 enfants bien portants (âge moyen $15 \text{ ans} \pm 6 \text{ ans}$). L'étude du taux des anticorps après primo-vaccination, a montré un taux d'anticorps antitétanique nettement inférieur chez les transplantés rénaux par rapport aux hémodialysés et au groupe contrôle. Après rappel, une augmentation significative du taux des anticorps antitétaniques a été observée, chez les hémodialysés et les transplantés rénaux, tandis que chez deux transplantés il n'a été observé aucune augmentation du taux des anticorps antidiphtériques.

Des résultats comparables ont été observés par Enke et coll. [32], ainsi que par Huzly et coll. [54], dans leurs études où ils notent respectivement 81 % et 90 % de séroconversion chez des enfants vaccinés avant la transplantation rénale contre le tétanos et la diphtérie.

Stark et coll. [105] recommandent chez les transplantés rénaux tous les dix ans la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite par un vaccin inactivé. Pour les personnes vaccinées antérieurement par un vaccin poliomyélitique buccal, un rappel avec un vaccin inactivé est aussi recommandé.

Plus récemment, Watkins et coll. [115] ont administré le vaccin contre l'hépatite B en trois doses de $20 \mu\text{g}$ chacune à 78 enfants et adolescents, atteints d'insuffisance rénale chronique, âgés entre 1 et 19 ans (avec une moyenne d'âge de 10,1 ans) dont 22 avant dialyse, 42 sous dialyses et 14 transplantés rénaux. Chez 91 % des personnes ayant reçu trois doses, l'analyse des résultats du titre des anticorps anti-HBs post-vaccinal a montré un taux protecteur supérieur ou égal à 10 mUI/ml avec une moyenne géométrique de 733 mUI/ml . Une séroconversion de 100 % après deux ou trois injections a été observée chez les vaccinés avant dialyse, et respectivement de 94 % et 64 % chez les dialysés, et 64 % et 50 % chez les personnes transplantées. 88 % des personnes testées 12 mois après la première dose avaient un taux d'anticorps supérieur ou égal à 10 mUI/ml .

D'après l'ACIP [77], tous les vaccins sont plus immunogènes lorsqu'ils sont administrés avant transplantation, et le sont moins chez ceux recevant un traitement immuno- supprimeur.

ENFANTS SOUMIS À UN TRAITEMENT IMMUNODÉPRESSEUR

S'il faut systématiquement proscrire les vaccins à virus vivants atténués chez les sujets soumis à un traitement immunodépresseur, l'utilisation des vaccins inactivés, par contre, peut être recommandée dans certains cas, mais il faut s'assurer avant tout de l'efficacité et de l'innocuité d'une telle vaccination.

Il est admis que la répétition et la sévérité des infections microbiennes ou virales chez les leucémiques sont essentiellement dues aux troubles et à l'affaiblissement des mécanismes immunitaires avec plus ou moins absence d'anticorps. Shaw et coll. [96] et Heath et coll. [52] ont noté un taux d'anticorps très bas après diverses infections chez les leucémiques.

Nos connaissances en ce qui concerne l'acquisition et la capacité de synthèse des anticorps chez les leucémiques ou les sujets soumis à un traitement immunodépresseur après vaccination primaire ou le plus souvent après rappel, sont pauvres.

Kung et coll. [64] ont administré le vaccin diphtérique, coquelucheux, et tétanique chez 27 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique en rémission sous traitement immunodépresseur, et trois semaines après chimiothérapie chez des enfants atteints de maladie de Hodgkin, de lymphosarcome ou de maladie de Wilms.

L'étude des résultats sérologiques des anticorps antidiphtérique et antitétanique, effectuée avant et un mois après vaccination, a montré une bonne acquisition des anticorps chez la plupart des enfants. À signaler cependant qu'un enfant n'a présenté aucune séroconversion et que deux autres enfants n'ont réagi qu'au vaccin tétanos.

Ogra et coll. [83] ont étudié les IgG, IgA, et IgM après primo-vaccination ou rappel d'un vaccin antipoliomyélitique inactivé chez des enfants atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë et chez deux groupes témoins, constitués le premier d'enfants bien portants et le second d'enfants atteints d'une tumeur maligne soumis à un traitement immunodépresseur (6-Mercaptopurine®, Méthotrexate®, Vincristine®, corticoïdes). Ils ont constaté après primo-vaccination l'acquisition d'anticorps dans les IgG pour le type étudié, mais la réponse est inférieure aux taux constatés chez les témoins normaux. La revaccination des sujets ayant

reçu une primo-vaccination avec un vaccin vivant n'a déterminé aucun effet de rappel malgré plusieurs injections de vaccin poliomyélitique inactivé.

Stenvic et coll. [107] à l'occasion d'une campagne de vaccination poliomyélitique par voie orale, lors de l'épidémie survenue en Finlande en 1985, ont vacciné en rappel avec le vaccin poliomyélitique inactivé concentré, 14 enfants atteints de leucémie en rémission. Deux d'entre eux sont restés séronégatifs, malgré la vaccination, tandis que les 12 autres ont augmenté d'au moins quatre fois le titre d'anticorps initial pré-vaccinal. Des tentatives de vaccination contre la diphtérie et le tétanos ont montré une réponse en anticorps légèrement inférieure à celle observée chez les témoins.

Hammarstöm et coll. [51] dans une étude portant sur 90 patients ont montré que l'immunité antitétanique diminue ou disparaît aussi bien après chimiothérapie massive, qu'après une greffe de moelle osseuse avec réinjection de cellules souches périphériques.

En revanche d'autres auteurs ont montré la persistance après chimiothérapie de l'immunité antitétanique et antidiphtérique acquise antérieurement sans modification dans l'année qui suit [64].

Mais ce sont les résultats de la vaccination antigrippale de personnes atteintes de leucémie ou de tumeur maligne sous traitement immunodépresseur, qui ont fait l'objet de nombreuses publications.

Sumaya et coll. [109] ne trouvent pas de différence significative après vaccination grippale entre les enfants atteints de leucémie et les enfants sains.

Allison et coll. [6] et Borella et coll. [15] notent une réponse sérologique plus faible après vaccination grippale, chez les enfants atteints de cancer ou de leucémie soumis à un traitement immunodépresseur.

Smithon et coll. [102] ont obtenu 75 à 85 % de séroconversion après deux doses de vaccin grippal espacées de quatre semaines chez des enfants âgés de 2 à 15 ans atteints de leucémie, de lymphomes ou de tumeurs solides, contre 13 à 60 % après une seule dose, ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus par Gross [47], où ils ne notent que 37 % de séroconversion après deux doses de vaccin grippal.

Brydak et coll. [17], étudiant l'immunité antigrippale avant, trois semaines, et six mois après vaccination, chez 25 enfants âgés de 7 à 16 ans, atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, vaccinés cinq ans auparavant contre la grippe (groupe A), ayant reçu une chimiothé-

rapie un mois à dix ans avant vaccination, en comparaison avec 20 enfants âgés de 7 à 11 ans n'ayant jamais été vaccinés (groupe B). Dans ce dernier groupe, deux enfants étaient sous chimiothérapie et chez les 18 autres enfants, celle-ci a été arrêtée 6 mois à 17 ans avant vaccination. Six mois après vaccination, la proportion des enfants ayant augmenté d'au moins quatre fois le titre initial pré-vaccinal des anticorps inhibant l'hémagglutination, était de 68 % à 100 % dans le groupe A et de 90 % à 100 % dans le groupe B.

En conclusion, ces auteurs notent la bonne tolérance et l'immunogénicité du vaccin grippal chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique.

Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus par Gross et coll. [47], où ils ne notent que 37 % de séroconversion après deux doses de vaccin grippal. Les différences constatées d'un auteur à l'autre sont probablement dues à la date de la vaccination par rapport au début de la maladie et à la durée du traitement immunodépresseur.

Stiem et coll. [108] ont vacciné des enfants atteints de leucémie avec le vaccin rougeoleux inactivé, souche Edmonston ; ils ont noté une faible réponse en anticorps qu'ils ont attribué au traitement immunodépresseur.

Schulman et coll. [92] ont vacciné contre la rougeole-rubéole-oreillons, dix enfants âgés de 15 à 33 mois, traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale. L'étude des résultats sérologiques avant, un mois, et six mois, après vaccination a montré une séroconversion chez 8 enfants pour la rougeole, 5 pour les oreillons, 8 pour la rubéole, et seulement 3 enfants ont présenté une séroconversion vis-à-vis des trois vaccins. En conclusion, ces auteurs insistent sur la faible réponse observée après vaccination chez tous les hémodialisés et recommandent un titrage post-vaccinal des anticorps afin de confirmer l'état immunitaire de ceux-ci.

Des études récentes [105] ont montré que le vaccin contre l'hépatite A est moins immunogène chez les transplantés hépatiques par rapport aux témoins non transplantés.

Avery et Dumot [11] trouvent dans leur étude 36 % de séropositifs chez les transplantés hépatiques. Parmi les séronégatifs vaccinés avec deux doses, aucun des huit transplantés et 7 des 14 sujets présentant une atteinte hépatique chronique n'ont développé un taux d'anticorps protecteur.

Stark et coll. [105] ont étudié l'efficacité du vaccin contre l'hépatite A administré en deux doses à six mois d'intervalle, chez des transplantés rénaux (TR) et hépatiques (TH), en comparaison avec un groupe contrôle (GC) bien portant. Après l'administration de la première dose, ils ont observé 41 % de séroconversion chez les TR ; 24 % chez les TH ; et 90 % chez le GC. Après la deuxième dose, la séroconversion était respectivement de 72, 97 et 100 % ; la moyenne géométrique du titre des anticorps anti-hépatite A était nettement inférieure chez les transplantés rénaux en comparaison avec les deux autres groupes. Chez les transplantés rénaux, le pourcentage de séroconversion et la moyenne géométrique du taux des anticorps, étaient inversement associés au nombre des produits immunodépresseurs administrés au patient. En conclusion ces deux auteurs recommandent le vaccin contre l'hépatite A en deux doses chez les transplantés afin d'assurer une bonne protection et de préférence avant la transplantation.

La vaccination contre l'hépatite A chez les transplantés d'organe est très bien tolérée [106]. Les réactions secondaires observées comportent une douleur locale au point d'injection (33 %), une légère fatigue (14 %), céphalée (10 %) et fièvre (3 %) – réactions comparables à celles observées chez les témoins.

D'après plusieurs études, l'efficacité vaccinale après greffe de moëlle est dépendante du délai par rapport à la greffe. Elle est d'autant plus forte que la vaccination est effectuée à distance de la greffe [49, 78].

Engelhard et coll. [31] à l'occasion d'une épidémie de poliomyélite, ont montré une diminution voire une disparition totale des anticorps antipoliomyélitiques, après greffe de moëlle, qui a pu être corrigée par l'administration de deux doses de vaccin.

Les patients ayant eu une greffe de moëlle osseuse, sont à risques importants d'infections pneumococciques et à Hib dans les deux premières années après la greffe.

Le pneumocoque constitue un risque accru d'infections invasives pendant trois à cinq ans suivant la greffe de moëlle. Spoulou et coll. [104] ont administré 22 mois après greffe, le vaccin pneumococcique 23 valences à 38 enfants, (moyenne d'âge de 86 mois). Le titrage des anticorps a été effectué vis-à-vis seulement de 5 sérotypes avant et à 1, 3, 6, 9, et 12 mois. L'analyse des résultats, un mois et trois mois après vaccination, a montré une augmentation de la concentration sérique des anticorps vis-à-vis des cinq sérotypes testés avec un faible niveau d'anticorps, nettement inférieur par rap-

port au groupe témoins. Chez 21 enfants, le vaccin n'était pas suffisamment immunogène. Par ailleurs, les enfants vaccinés moins de 18 mois après la greffe avaient un taux d'anticorps insuffisant. La vaccination après cette période a déterminé une meilleure acquisition des anticorps avec une protection chez au moins 56 % des enfants. L'augmentation du taux des anticorps induite après vaccination disparaît neuf mois plus tard, avec un taux équivalent à celui observé avant vaccination.

La vaccination avec le pneumo 23 valences chez des transplantés cardiaques et rénaux a montré une séroconversion respective de 93 % et 95 %, résultat comparable à celui observé chez le groupe contrôle.

Marec-Bérard et coll. [75] proposent après une chimiothérapie conventionnelle un délai de trois mois avant de vacciner ou revacciner un enfant avec un vaccin inactivé, et six mois avant d'utiliser un vaccin vivant atténué. Le statut vaccinal de l'enfant avant la chimiothérapie entre en ligne de compte, et l'attitude est différente en fonction des vaccins administrés prévus dans le cadre du calendrier de vaccination.

L'administration de deux doses de vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* de type b permet d'obtenir une séroconversion chez 85 % des vaccinés. Le traitement immunosuppresseur chez les greffés de moëlle ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité du vaccin. La vaccination préalable à la greffe permet d'obtenir une meilleure efficacité.

En conclusion, les patients atteints d'insuffisance rénale, transplantés rénaux, les leucémiques, les splénectomisés, les enfants traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides ont un risque élevé de complications infectieuses, notamment bactériennes et virales. La prévention de ces complications repose sur la vaccination.

Les études que nous rapportons montrent la bonne tolérance des différents vaccins utilisés tandis que la réponse immunitaire post-vaccinale, est généralement altérée nécessitant un schéma vaccinal qui diffère le plus souvent de celui utilisé chez les sujets immuno-compétents.

MALADIE DE HODGKIN

Les sujets atteints de la maladie de Hodgkin présentent fréquemment un déficit immunitaire portant essentiellement sur l'immunité cellulaire, se traduisant par

une anergie à la tuberculine et à d'autres allergènes bactériens, viraux ou parasitaires.

En revanche, l'immunité à médiation humorale est le plus souvent normale, tout au moins au début de la maladie, qu'il s'agisse de la production des anticorps sériques ou du taux des immunoglobulines.

L'étude de Schneider et coll. [91] souligne une fréquente anergie au BCG-test avec altération de l'hypermensibilité retardée, une diminution constante de la capacité de transformation des lymphocytes en cellules hyperbasophiles et une lymphocytopénie. Ils n'ont pas noté d'action immunodépresseive retardée de la thérapeutique administrée chez ces malades.

Mais le sujet atteint de la maladie de Hodgkin est-il capable de répondre correctement à la vaccination ?

Schneider et coll. [91] et Shier et coll. [90] notent une bonne acquisition des anticorps chez les sujets atteints de la maladie de Hodgkin, après vaccination par un vaccin entérique polyvalent ou un vaccin ourlien tandis que Barr et Fairley notent, seulement dans 60 % des cas, une bonne acquisition des anticorps après vaccination tétanique. Ces mêmes auteurs constatent que le hodgekinien répond mal à la primo-vaccination et correctement aux injections de rappels. La discordance des résultats mentionnés dans la littérature serait, pour eux, due à une erreur d'interprétation des résultats en vaccination primaire ou en vaccination de rappel.

Les infections pneumococciques semblent plus fréquentes et plus graves chez les sujets atteints de la maladie de Hodgkin causant une mortalité importante. Des études rétrospectives effectuées chez les enfants et les adultes hodgekiniens montrent que 2 % à 21 % des infections bactériennes invasives (septicémies et méningites) sont dues au pneumocoque d'où l'intérêt de cette vaccination.

Des résultats contradictoires ont été notés après vaccination pneumococcique. Aisenberg [4] et Buchanan [18] trouvent une bonne réponse en anticorps après vaccination tandis que Siber et coll. [98] notent un échec de cette vaccination chez les hodgekiniens splénectomisés.

Ces mêmes auteurs, attirent l'attention sur le fait que la vaccination antipneumococcique détermine une séroconversion post-vaccinale chez les hodgekiniens, comparable à celle obtenue chez le sujet normal à condition que la vaccination soit faite avant toute chimiothérapie, radiothérapie, ou splénectomie. La plus mauvaise réponse est obtenue chez les malades soumis à une chi-

miothérapie intense ou à une irradiation ganglionnaire importante.

Chan et coll. [24] ont administré le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué, puis un an plus tard, le vaccin contenant 23 valences, à 39 sujets (moyenne d'âge de 39 ans) atteints de la maladie de Hodgkin, splénectomisés pour la plupart (85 %) traités il y a huit ans par radiothérapie ou chimiothérapie en comparaison avec la vaccination de 57 hodgekiniens vaccinés avec une seule dose de vaccin pneumococcique 23 sérotypes. Le titrage des anticorps des six sérotypes contenus dans les deux vaccins a été comparé à celui observé chez les 57 hodgekiniens ayant eu le vaccin pneumococcique 23 seul. L'étude de la moyenne géométrique du taux des anticorps a montré un taux significativement plus élevé chez ceux vaccinés avec le vaccin conjugué (12,5 µg/ml) par rapport à ceux ayant eu le vaccin à 23 valences (7,76 µg/ml).

En conclusion, Chan et coll. recommandent l'administration du vaccin pneumocoque heptavalent conjugué en primo-vaccination, afin de protéger les adultes à haut risque.

Molrine et coll. [79] trouvent dans leur étude une séroconversion comparable aux témoins après vaccination Hib conjugué chez les sujets atteints de la maladie de Hodgkin, ayant terminé leur traitement. Toutefois si une splénectomie est pratiquée pendant la chimiothérapie, il est souhaitable d'attendre trois mois après la fin du traitement pour vacciner puisque d'après ces mêmes auteurs l'efficacité de la vaccination est diminuée par la chimiothérapie.

Depuis l'avis du CSHPF du 8 mars 2002, la vaccination anti-pneumococcique avec le vaccin conjugué heptavalent est recommandée, à partir de 2 mois, pour les enfants atteints de la maladie de Hodgkin.

SPLÉNECTOMIE

Chez l'enfant splénectomisé, on observe des infections sévères en rapport avec un trouble des défenses immunitaires. Ces infections sont principalement des septicémies et des méningites dont la fréquence et la gravité sont indépendantes de la cause de la splénectomie. Le risque maximum est deux ans après la splénectomie.

Dans la moitié des cas, le germe en cause est le pneumocoque dont l'incidence est 12 fois plus élevée, par rapport à une population normale. Ce germe est responsable, de 50 à 90 % des infections sévères et de 35 à

64 % des décès chez les drépanocytaires, justifiant ainsi une vaccination anti-pneumococcique préventive de préférence avant la splénectomie et une antibiothérapie pendant au moins 5 ans.

L'analyse des résultats publiés est contradictoire. Certains auteurs insistent sur l'efficacité sérologique de la vaccination pneumococcique chez l'enfant splénectomisé [62, 40, 80, 113] ; tandis que d'autres trouvent pour certains sérotypes une réponse sérologique nettement inférieure à ceux des sujets normaux [99, 113].

Molrine et coll. [80] ont vacciné 36 aspléniques (moyenne d'âge de 6 ans) et 15 personnes bien portantes (moyenne d'âge de 28 ans) contre l'*Haemophilus* type b non conjugué, mélangé dans la même seringue avec le vaccin bivalent méningococcique A + C, administré en association simultanée avec le vaccin pneumo tétradécavalent. L'étude des résultats sérologiques, n'a pas montré de différence du taux des anticorps IgG pour les trois vaccins 28 jours après vaccination entre les aspléniques et le groupe contrôle. En revanche, les aspléniques avaient une concentration en IgM nettement inférieure pour l'*Haemophilus* et les sérotypes pneumococciques 14 et 18 °C.

Cimaz et coll. [25] ont étudié l'immunogénicité d'une seule dose de vaccin Hib conjugué chez 57 thalassémiques (dont la moyenne d'âge était de 21 ans) dont 32 splénectomisés. L'analyse des résultats sérologiques, effectuée après vaccination a montré un taux d'anticorps supérieur à 1 µg/ml chez tous les vaccinés. Chez 4 patients, le taux des anticorps anti-PRP est devenu indétectable et chez deux autres, deux à trois ans après vaccination le taux d'anticorps a diminué pour atteindre un taux entre 1 µg/ml et 0,15 µg/ml. Parmi ces six patients trois étaient splénectomisés.

Plusieurs études concernant la tolérance et l'efficacité du vaccin *Haemophilus influenzae b*, chez les sujets atteints de drépanocytose (anémie falciforme) dans sa forme phénotypique SS ou SC, ont été publiées dans la littérature médicale ces dernières années (et cela d'abord avec un vaccin non conjugué qui s'est révélé d'une efficacité relative). Seulement 58 % des enfants drépanocytaires âgés entre 18 mois et 5 ans avaient un taux d'anticorps post-vaccinal supérieur à 1 µg/ml et des résultats comparables ont été observés par Frank et coll. [35] chez des enfants du même âge.

Depuis 1990, une deuxième génération de vaccin Hib a été commercialisée et s'est révélée efficace dès l'âge de 2 mois grâce à l'établissement d'une liaison covalente

entre le PRP et un antigène protéique, qui conférait des propriétés thymo-dépendantes au polysaccharide.

Plusieurs études d'innocuité et d'efficacité des vaccins Hib conjugués chez les drépanocytaires ont été publiées, démontrant la bonne tolérance de ces vaccins administrés dès l'âge de deux mois avec une séroconversion comparable à celle observée chez l'enfant bien portant du même âge après trois injections avant l'âge de 6 mois et en deux injections entre 6 et 12 mois.

Chez les personnes splénectomisées ou atteintes d'asplénie fonctionnelle la vaccination doit être réalisée 15 jours au moins avant la splénectomie, sinon elle sera différée au 6^e mois si une chimiothérapie ou une radiothérapie post-opératoire est effectuée [48].

L'ACIP recommande la vaccination pneumococcique, méningococcique et contre l'*Haemophilus influenzae* de type b en cas d'asplénie fonctionnelle ou anatomique.

CANCER

Les infections aussi bien virales que bactériennes sont particulièrement fréquentes au cours des cancers. Elles dépendent directement du cancer, de l'immunodépression humorale et cellulaire, consécutive à la chimiothérapie ainsi qu'à la radiothérapie.

Il est évident que les vaccinations courantes ne concernent pas les cancéreux en phase évolutive ou terminale mais s'adressent généralement à ceux dont le cancer est stabilisé, en rémission ou guéri.

S'il faut proscrire par principe toute vaccination par vaccin vivant atténué chez les cancéreux, par contre les vaccins tués ou inactivés, les anatoxines et les vaccins polysaccharidiques sont généralement bien tolérés. Le risque majeur après vaccination par vaccins inactivés ou polysaccharidiques est la faible réponse sérologique post-vaccinale par rapport aux sujets normaux vaccinés, dans les mêmes conditions.

Afin d'assurer une meilleure efficacité de la vaccination, il est important d'administrer le vaccin avant toute thérapeutique immunodépressive.

Des complications mortelles ont été observées après vaccination par vaccin vivant atténué chez les cancéreux, autrefois après vaccination variolique et plus récemment avec le vaccin rougeoleux. Le BCG n'entraîne pas de risque majeur chez les cancéreux. Ce vaccin est utilisé en cancérologie comme immunosti-

mulant généralement bien toléré, mais des réactions à type de nécrose locale (1/5000), d'adénites (1/25) sont signalés [65]. La bécégite généralisée est exceptionnelle.

Les études concernant la vaccination contre la varicelle chez les cancéreux et la vaccination des personnes atteintes par le VIH sont rapportées dans d'autres chapitres.

Quelques vaccins doivent être largement utilisés chez les cancéreux : le vaccin grippal, tétanique, poliomyélique inactivé ainsi que le vaccin typhoïde Vi pneumococcique et contre l'*Haemophilus influenzae* de type b.

Le vaccin antirabique, en raison de la gravité de la maladie, doit être impérativement institué et systématiquement associé à une sérothérapie ou une gamma-thérapie spécifique, quel que soit le degré des lésions provoquées par l'animal mordeur.

Cette vaccination relève des centres antirabiques (voir la liste des centres antirabiques en annexe de l'ouvrage).

Reste enfin le problème de la vaccination des sujets ayant été atteints d'une tumeur maligne apparemment guéris, soit par chimiothérapie, soit par exérèse chirurgicale qui seront vaccinés sans précaution particulière ; il faut toutefois éviter de vacciner du côté de l'intervention ou de la radiothérapie.

Précautions à prendre : administrer le vaccin avant toute thérapeutique immunodépressive et éviter de vacciner du côté de l'intervention chirurgicale ou de la radiothérapie ;
Vaccins recommandés : grippe, tétanos, polio inactivé, pneumocoque, *Haemophilus influenzae* b, typhoïde Vi, hépatite B, rage : en cas de morsures par un animal enragé ou suspect de rage.

Contre-indication des vaccins vivants atténués : après une chimiothérapie conventionnelle : il faut respecter un délai de six mois avant d'entreprendre une primo-vaccination ou les rappels avec les vaccins vivants atténués et trois mois avec les vaccins inactivés et polysaccharidiques ; après une chimiothérapie massive : il faut un délai de 12 mois pour réaliser une primo-vaccination ou un rappel.

MUCOVISCIDOSE

Les vaccinations sont fortement recommandées chez les enfants atteints de mucoviscidose. Nous connaissons tous la gravité d'une coqueluche, d'une rougeole ou d'une tuberculose chez ces malades.

Les critères de surveillance de ces malades après vaccination sont ceux observés lors de l'évolution de la maladie elle-même, c'est-à-dire le rythme respiratoire, le volume et l'aspect de l'expectoration, l'auscultation et la radiographie thoracique.

En dehors des vaccinations obligatoires habituelles, les vaccinations grippale et rougeoleuse sont fortement recommandées. Feigelson [38] et Jehanne et coll. [56], lors de leurs études, ont noté la bonne tolérance du vaccin rougeoleux et ont préconisé son utilisation systématique. En aucun cas, ce vaccin n'a aggravé l'état pulmonaire des sujets vaccinés.

La grippe est une cause importante de complications pulmonaires et de mortalité chez les sujets atteints de mucoviscidose. King et coll. ont vacciné contre la grippe 55 patients âgés de 1 à 44 ans atteints de mucoviscidose. Vingt-sept d'entre eux ont été vaccinés, par un vaccin antigrippal bivalent A par voie nasale, puis à une semaine d'intervalle, administration d'une dose de vaccin grippal B par voie intramusculaire. L'étude des résultats sérologiques avant et après vaccination, n'a pas montré de différence pour les deux types de vaccin chez les enfants. En revanche, chez les personnes plus âgées, le taux des anticorps était plus élevé après vaccination par le vaccin inactivé par rapport à la voie intranasale.

Ong et coll. [84] ont étudié la tolérance et l'efficacité sérologique du vaccin grippal trivalent chez 30 sujets (moyenne d'âge de 24 ans), atteints de mucoviscidose en comparaison avec 22 volontaires bien portants (moyenne d'âge de 44 ans). L'étude des réactions secondaires après vaccination n'a pas montré de différence entre les deux groupes, et l'analyse des résultats sérologiques des anticorps a montré un taux plus élevé chez les sujets atteints de mucoviscidose par rapport aux témoins.

Le CDC [22] recommande la vaccination antipneumococcique 23 valences chez les enfants âgés de plus de deux ans atteints de mucoviscidose. Le vaccin heptavalent conjugué est indiqué à partir de l'âge de deux mois.

Lahiri et coll. [67] ont étudié la fréquence des anticorps antipneumococciques chez 100 patients atteints de mucoviscidose (avec une moyenne d'âge de 13,2 ans), dont 15 étaient âgés de moins de 5 ans et un de moins de 2 ans. L'analyse des résultats du titrage des 6 sérotypes étudiés a montré que 61 % à 100 % avaient un taux d'anticorps protecteur antipneumococcique. Bien que la pneumonie soit rare, chez les sujets atteints de mucoviscidose, les auteurs attribuent cette fréquence élevée au fait que ces malades font souvent des pneumococcies inapparentes. Cependant 17 à 39 % de ces malades ne possèdent pas d'anticorps. Il semblerait donc judicieux de recommander la vaccination pneumococcique à tous ces malades.

Moss et coll. [81] trouvent dans leur étude un taux d'anticorps inférieur (des IGg totales et des IGg2) par rapport aux témoins après vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Pour les malades soumis à un traitement anticoagulant, la vaccination par voie intramusculaire fait peser la menace d'hémorragie locale. Toutefois, si les injections intramusculaires nous semblent contre-indiquées [94], les injections sous-cutanées, en revanche, ne le sont pas à condition qu'elles soient faites avec une aiguille très fine, en regard d'un plan osseux sous-jacent (ce qui permet une bonne compression), tel que la face dorsale de l'avant-bras, un peu au-dessus du poignet ; une compression prolongée est nécessaire.

Il est utile de signaler que l'injection intramusculaire d'immunoglobulines est absolument contre-indiquée, vu le risque de provocation d'accidents hémorragiques. Il est préférable chez ces sujets de recourir aux gammaglobulines injectables par voie intra-veineuse.

HÉMOPHILIE

Le risque des maladies infectieuses chez l'hémophile est réel, non seulement du fait de la gravité de la maladie elle-même, mais aussi en raison de la thérapeutique qui peut être prescrite chez ces malades, nécessitant dans certains cas, des injections intramusculaires.

En dehors du risque hémorragique, il n'y a pas de contre-indications particulières chez les hémophiles. Les

vaccinations sont au contraire, fortement recommandées.

Afin d'éviter une hémorragie, Allaneau [5] conseille de pratiquer les injections vaccinales dans une région facile à comprimer : le bras par exemple. Comme pour les malades soumis à un traitement anticoagulant, la vaccination par voie intra-musculaire est contre-indiquée, en revanche, les injections sous-cutanées et intradermiques ne le sont pas [2, 94].

Après transfusion sanguine, il est conseillé d'attendre au moins six semaines avant de pratiquer une vaccination chez des hémophiles, par vaccin vivant atténué (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle).

Gringeri et coll. [46] ont vacciné 39 hémophiles contre l'hépatite B en trois injections à 0, 1, et 6 mois. Seulement 4 d'entre eux ont présenté un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 mUI/ml après la première dose (MG : 38,7), 54 % après la 2^e dose (MG : 59,1), et 98 % après la 3^e dose (MG : 1096,5). Aucune différence n'a été observée en fonction de l'âge.

Chan et coll. [23] ont vacciné contre l'hépatite B, 153 enfants hémophiles polytransfusés âgés de moins de 10 ans dont 14 HIV positifs. L'analyse des résultats a montré 96 % de séroconversion après trois injections avec un taux protecteur d'anticorps anti-HBs inférieur ou égal à 40 unités RIA. Des résultats nettement inférieurs ont été observés chez les hémophiles atteints de sida.

PRÉMATURITÉ

En France, 5 à 8 % des naissances ont lieu avant 37 semaines de gestation chaque année, 35 000 à 60 000 enfants sont prématurés. Aucune recommandation concernant les prématurés n'est mentionnée dans le calendrier officiel de vaccinations [20]. Cependant, des conseils ont été proposés par Floret et coll. en 1999 [34] et Saliou et coll. [89].

L'Académie américaine de pédiatrie [7], ainsi que le Comité consultatif des vaccinations en Angleterre et le Comité des vaccinations en France recommandent quant à eux la vaccination des prématurés à l'âge chronologique de deux mois, à condition que l'enfant soit bien portant.

Tuberculose

L'arrêté du 5 septembre 1996 relatif à la pratique du BCG [10] ne mentionne pas la prématurité parmi les contre-indications, à la différence du décret du 29 avril 1968 où la prématurité constituait une contre-indication tant que l'enfant n'avait pas atteint le poids de trois kilos.

Le CSHPF avait rendu, en mars 2007, un avis favorable à la levée de l'obligation de vaccination par le BCG chez les enfants et les adolescents, remplaçant cette obligation par une recommandation forte de vaccination des enfants les plus à risque (pour plus de détails, se reporter au chapitre 4, Calendrier des vaccinations).

Les seules observations publiées à propos de la vaccination BCG des prématurés ont été rapportées par Dawodu [29] et par Sédaghatian [95]. En conclusion de leurs études ces auteurs ne conseillent pas une vaccination de routine à la naissance chez les prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 33 semaines.

En mars 2007, le CSHPF avait rendu un avis favorable à la levée de l'obligation de la vaccination par le BCG chez les enfants et les adolescents, remplaçant cette obligation par une recommandation de vaccination des enfants les plus à risque de tuberculose.

Diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite et infections à Hib

Différentes études réalisées avec les vaccins DTC ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance chez les prématurés. Dès 1953, Dancis et coll. [27] étudiant la réponse en anticorps d'une dose de vaccin diphtérique administrée chez 30 prématurés dans les 12 semaines après la naissance et 7 autres entre l'âge de 1 à 2 mois en comparaison avec des enfants nés à terme, ne trouvent aucune différence significative entre les groupes.

Bernbaum et coll [13] dans une première étude ont observé chez 25 prématurés vaccinés avec le vaccin DTC à l'âge de 2, 4 et 6 mois un taux protecteur chez 100 % d'entre eux vis-à-vis des trois vaccins dès la deuxième injection. Mais dans une autre étude, ces mêmes auteurs [12] ont montré que le taux protecteur vis-à-vis des trois antigènes n'est obtenu qu'après la troisième injection, d'où l'intérêt de débiter la vaccination précocement.

Des résultats comparables ont été observés par Koblin et coll. [61], après la troisième injection de DTC de 110 prématurés et 146 nourrissons nés à terme.

Dès que les vaccins coquelucheux acellulaires ont été développés, ils ont été administrés à des prématurés. Des vaccins acellulaires trivalents contenant de la toxine pertussique (PT), de la pertactine et de l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), ou bivalent contenant la PT et la FHA, ont été administrés à des prématurés, en comparaison avec des nouveau-nés à termes. La tolérance du vaccin acellulaire dans les deux études fut excellente. Après la troisième injection, l'analyse du taux des anticorps anti-PT, anti-FHA, et anti-pertactine n'a pas montré de différence dans les deux groupes.

Des effets secondaires de type apnée ont été décrits après vaccination comportant le vaccin coquelucheux. La recommandation est de vacciner l'enfant avant sa sortie de l'hôpital et de le garder sous surveillance pendant les 48 heures qui suivent.

Fulginiti [36] déconseille la vaccination poliomyélitique par voie orale chez le prématuré hospitalisé ou gardé dans une unité de soins, à cause d'un risque hypothétique de contamination des autres enfants non vaccinés, vivant dans la même collectivité.

L'efficacité et la bonne tolérance du vaccin poliomyélitique inactivé chez les prématurés ont été démontrées. Adeniyi-Jones et coll. [3] ont vacciné 26 prématurés et 53 enfants nés à terme à l'âge de 2, 4, et 6 mois. Après la troisième injection, 24 sur 26 enfants étaient séropositifs pour les trois sérotypes de virus poliomyélitique.

Dans une autre étude, Linder et coll. [69], ont vacciné avec le vaccin poliomyélitique injectable 80 prématurés d'âge gestationnel (AG) de 30 à 35 semaines, d'un poids supérieur à 1000 grammes. Les enfants étaient randomisés en deux groupes comparables du point de vue de l'AG et de leur poids de naissance. Les enfants du premier groupe ont été vaccinés à l'âge de 2, 6, et 12 mois, tandis que les enfants du 2^e groupe ont reçu une dose supplémentaire de vaccin entre l'âge de 5 et 10 jours. L'étude des anticorps effectuée à l'âge d'1 mois et 3 mois a montré des meilleurs résultats dans le 2^e groupe.

Smolen [103] étudiant l'efficacité du vaccin polio oral administré à 2 et 4 mois chez le prématuré, ne trouve pas de différence au contrôle à l'âge de 6 mois par rapport aux enfants nés à terme vaccinés dans les mêmes conditions. La réponse en anticorps n'est pas influen-

cée par le degré de prématurité, ni par le poids de naissance, ni par la sévérité des problèmes néonataux (hyperbilirubinémie et transfusions sanguines) ni par l'administration simultanée de DTC.

Plusieurs études réalisées chez les prématurés ont montré l'efficacité et la bonne tolérance du vaccin Hib administré seul ou en association combinée ou simultanée avec les vaccins DTC et poliomyélite inactivé ou oral.

D'après les études publiées par Washburn et coll. [114], Munoz et coll. [82] et Kristensen et coll. [63], il existe une corrélation entre l'AG et la réponse en anticorps. Les prématurés dont l'AG est inférieur à 27 – 30 semaines répondent moins bien à la vaccination, particulièrement après la première injection.

D'Angio et coll. [28] ont analysé les résultats du vaccin contre Hib administré avec les vaccins DTC et poliomyélite (injectable et oral) à l'âge de deux, quatre et six mois chez 16 prématurés de 29 semaines d'AG et de poids de naissance inférieur à 1000 g en comparaison avec des enfants nés à terme. Ils ne trouvent pas de différence entre les deux groupes ; 82 % des prématurés et 87 % des enfants nés à terme ont un taux d'anticorps supérieur à 1 µg. Un épisode apnéique a été observé après la première dose chez un enfant atteint de dysplasie broncho-pulmonaire.

Plusieurs études publiées ont montré l'innocuité et l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B des prématurés [1, 14, 59, 68, 73]. L'analyse des résultats des titres des anticorps de ces études n'a pas montré de différence significative entre les enfants nés à terme et les prématurés. Cependant, un faible taux d'anticorps a été observé chez les prématurés d'AG inférieur ou égal à 27 semaines par Aboulaimoun et coll. [1].

Losonky et coll. [73] recommandent de ne pas vacciner contre l'hépatite B les prématurés présentant un faible risque de contamination et dont le poids de naissance est inférieur à 1500 g. Lau et coll. [68], eux, recommandent de vacciner les prématurés lorsqu'ils atteignent le poids de 2000 g ; Blondheim et coll. [14] conseillent d'administrer une injection de rappel entre un et deux ans chez les prématurés vaccinés dans les premiers jours après la naissance.

Le nouveau vaccin conjugué contre le méningocoque du sérogroupe C peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de deux mois. Slack et coll. [101] étudiant la réponse immunitaire chez 105 prématurés

(dont l'AG était inférieur à 32 semaines), ont observé la bonne tolérance et l'efficacité de ce vaccin.

Aucune recommandation spéciale n'a été formulée, ni aucune étude n'a été réalisée sur la vaccination contre la rougeole chez des anciens prématurés. En raison de la plus brève durée de la grossesse, et la transmission réduite des anticorps maternels le vaccin rougeole monovalent peut être recommandé à l'âge de neuf mois, suivi de la vaccination combinée rougeole-oreillons-rubéole en deux doses : la première à partir de 12 mois, la seconde entre 3 et 6 ans.

L'AAP [7] recommande la vaccination contre la grippe des prématurés atteints d'une maladie respiratoire chronique à partir de l'âge de 6 mois, puis tous les ans en automne. La vaccination comporte lors de la première vaccination deux injections d'une demi-dose de vaccin à un mois d'intervalle, puis une seule dose les années suivantes.

Peu d'auteurs ont étudié la durée de l'immunité post-vaccinale chez les prématurés. Les études comparatives de la durée de l'immunité chez les prématurés et chez les enfants nés à terme montrent une faible immunité contre l'hépatite B au-delà de trois ans après vaccination des prématurés d'où l'intérêt d'un rappel [59].

Khalak et coll. [58] trouvent une moyenne géométrique du taux des anticorps nettement inférieure, contre Hib et un pourcentage moins élevé d'anticorps protecteurs, contre la poliomyélite type 3 chez des prématurés vaccinés à partir de l'âge chronologique de deux mois contrôlés à l'âge de trois ou quatre ans contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la poliomyélite, l'Hib et l'hépatite B.

Arora et coll. [9] ont administré à 82 prématurés et 60 nouveau-nés le vaccin contre l'hépatite B à la naissance, à 6, 10, et 14 semaines de la vie. L'analyse des résultats des titres d'anticorps après la troisième dose, a montré un taux supérieur à 10 mUI/ml chez 86,6 % (71/82), chez les prématurés contre 96,7 % (58/60), chez les enfants nés à terme.

Par ailleurs, les prématurés de mères Ag HBs positif ont présenté après la troisième dose un taux d'anticorps protecteur nettement inférieur 66,7 % (8/12), contre 90 % (63/70) chez ceux de mères AgHBs négatif. L'administration d'une 4^e dose a montré une augmentation du taux protecteur chez 8,6 % des enfants de mères AgHBs négatif et au total de 12,2 %.

Arora et coll. [9] conseillent en région endémique, l'administration d'une dose supplémentaire du vaccin

contre l'hépatite B chez les enfants vaccinés à la naissance afin de prévenir la transmission verticale de la maladie.

En conclusion l'abstention vaccinale n'est pas sans inconvénient chez le prématuré. Celui-ci est extrêmement fragile et très sensible à l'infection et l'apparition d'une maladie infectieuse, microbienne ou virale a souvent un rôle aggravant.

D'après cette étude, une réponse immunitaire et un pourcentage de séroconversion moins importants sont observés chez les prématurés vaccinés dont le poids est inférieur à 1500 grammes.

Les recommandations actuelles sont de commencer la vaccination du prématuré à l'âge chronologique de 2 mois, à condition qu'il soit bien portant.

ALLAITEMENT

Les enfants allaités au sein doivent être vaccinés selon le calendrier habituel recommandé. Il n'y a pas de contre-indication à vacciner la mère qui allaite avec les vaccins inactivés, ni avec les vaccins vivants atténués, ni contre la fièvre jaune en cas de voyage dans des pays d'endémie [2, 60].

Le problème se pose essentiellement lors d'une vaccination contre la rubéole en post-partum. L'élimination du virus vaccinal de la rubéole par le lait maternel, sa transmission au nouveau-né et son rôle dans l'induction d'une infection rubéoleuse chez ce dernier ont fait l'objet de quelques publications ces dernières années.

Buimovici et coll. [19] ont isolé le virus vaccinal à partir du lait maternel de femmes vaccinées contre la rubéole en post-partum ainsi que de la gorge de leurs nouveau-nés nourris au sein, mais dans aucun cas ces derniers n'ont développé le moindre signe clinique ou sérologique de la rubéole.

Losonsky et coll. [71] ont noté la présence d'IgA spécifiques dans le colostrum et dans le lait maternel de femmes vaccinées contre la rubéole immédiatement après l'accouchement. Le virus vaccinal a été isolé à partir du lait maternel dans 69 % des cas.

Dans une autre étude [72] portant sur 26 nourrissons dont 16 nourris au sein et 10 avec du lait artificiel dont les mères ont été vaccinées en post-partum contre la rubéole. Le virus vaccinal a été isolé du nasopharynx des nouveau-nés nourris au sein dans 56 % des cas et dans aucun cas chez ceux soumis à un allaitement arti-

ficiel. Une séroconversion transitoire a été observée chez 21 % des enfants nourris au sein sans aucune manifestation clinique de la rubéole maladie. En revanche, aucune séroconversion n'a été observée chez ceux nourris avec du lait artificiel.

Il ressort de ces études que l'élimination du virus vaccinal de la rubéole par le lait maternel est possible, mais reste sans danger pour le nouveau-né qui, dans de rares cas, présente une séroconversion sans aucune manifestation clinique.

NÉPHROPATHIE

La découverte, lors d'une vaccination, d'une protéinurie pose souvent des problèmes difficiles. La crainte de réactions vaccinales, sur un terrain néphropathique, entraîne souvent une attitude, d'abstention qui ne semble pas toujours justifiée.

L'examen systématique des urines avant toute vaccination était autrefois codifié par un arrêté ministériel rendant obligatoire une analyse d'urine (recherche d'albumine et de glucose) avant chaque injection vaccinale. Mais la circulaire n° 503 du 3 octobre 1984 du ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, conformément à l'avis émis par le CSHPH a abrogé l'arrêté de 1941, en supprimant l'obligation de l'examen systématique d'urine préalable aux vaccinations.

La contre-indication de toute vaccination chez l'enfant atteint d'une protéinurie n'était pas due à la connaissance d'accidents rénaux vaccinaux, mais seulement à la prudence, peut-être exagérée du législateur, par crainte d'une mauvaise tolérance aux vaccinations.

Lors de la découverte d'une protéinurie, une enquête doit être réalisée afin de déterminer les causes de la protéinurie, c'est-à-dire si elle est isolée, orthostatique intermittente ou permanente.

Protéinurie isolée

En ce qui concerne la protéinurie isolée, il faut d'abord s'assurer qu'elle est pathologique, c'est-à-dire qu'elle est supérieure à 50 mg/24 heures. Il faut, d'autre part, faire une enquête rénale pour savoir si la protéinurie est isolée, permanente ou intermittente et alors essentiellement orthostatique. Celle-ci est fréquente chez le grand enfant et l'adolescent ; dans ce cas, l'épreuve d'orthostatisme est positive.

Protéinurie orthostatique

En ce qui concerne la protéinurie orthostatique, plusieurs auteurs sont d'accord pour pratiquer, sans réserve chez ces enfants, les vaccinations recommandées, après étude du fonctionnement rénal. En cas de doute, on peut s'entourer d'une garantie en étudiant la fonction rénale, avant et après chaque injection vaccinale.

Quant à la protéinurie permanente isolée, non posturale, les avis divergent ; certains auteurs, tandis que d'autres proposent proposent de vacciner en fractionnant les doses. Un examen des urines comportant une protéinurie de 24 heures et un compte d'Addis doivent être faits au 10^e jour après chaque injection vaccinale ; un autre examen des urines sera effectué au 30^e jour après la dernière injection

La vaccination antipoliomyélitique par voie orale, le BCG ainsi que les vaccins polysaccharidiques sont faits sans contrôle particulier.

En ce qui concerne les néphropathies chroniques authentiques, les auteurs français, du fait de la législation antérieure, ont été amenés à considérer que toute vaccination est formellement contre-indiquée, quel que soit le type et la gravité de cette néphropathie.

Cependant à l'heure actuelle, il n'existe pas, à notre connaissance, de statistiques importantes à propos de l'aggravation, lors d'une vaccination, d'une affection rénale préexistante.

En 1966, Hamburger et coll. [50] considéraient une néphropathie glomérulaire comme une contre-indication formelle à toutes les vaccinations qui peuvent, disent-ils, précipiter de façon irréversible l'évolution de la maladie. Alors que, dix ans plus tard, ils ne contre-indiquent plus la vaccination que chez les sujets atteints de néphrose en poussée.

Une albuminurie orthostatique ne constitue pas une contre indication à la vaccination.

Les seules observations que nous possédons à propos de la vaccination d'enfants ou d'adultes atteints d'une néphropathie chronique ont été rapportées par Maroteaux [76], Jacquot et coll. [55], Giudicelli et coll. [42].

La vaccination grippale n'entraîne pas une aggravation réelle ou une récurrence de la symptomatologie clinique ou biologique des sujets atteints de maladies rénales chroniques.

Shet et coll. [97], Pabico et coll. [86], ainsi que Ortals et coll. [85] insistent sur la gravité de l'infection grippale chez les insuffisants rénaux. Les résultats sérologiques observés après vaccination grippale sont moins favorables chez les malades soumis à un traitement immunodépresseur, par rapport au groupe témoin, mais suffisants pour déterminer une protection grippale.

Il paraît bien établi que le BCG, et les vaccinations contre le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, la rougeole, la rubéole, les oreillons, l'*Haemophilus b* et les pneumocoques semblent être aussi bien tolérées par les sujets atteints d'une protéinurie isolée intermittente ou permanente que par les sujets sans antécédents rénaux.

Il n'y a aucun argument objectif pour priver d'une vaccination un sujet atteint d'une néphropathie en rémission.

Les malades des centres d'hémodialyses, ainsi que le personnel, sont très exposés au risque d'infection par le virus de l'hépatite B. Les études contrôlées de vaccination contre l'hépatite B, avec différents schémas d'immunisation, menées depuis 1979, chez des patients hémodialysés, ont montré la bonne tolérance de ce vaccin. Cependant, la réponse en anticorps et le pourcentage de séroconversion étaient nettement inférieurs par rapport aux témoins bien portants malgré un schéma de vaccination comportant des doses supplémentaires.

Par ailleurs, les vaccinations semblent être bien supportées chez les sujets atteints d'une néphropathie chronique en rémission. Cependant, il est nécessaire dans ce cas, d'étudier d'une part, avant toute vaccination et après chaque injection vaccinale, les fonctions rénales et d'autre part, d'administrer le vaccin après avoir étudié la tolérance du sujet à la vaccination en fractionnant les doses.

Depuis l'arrêt de la vaccination anti-typho-parathyphoïdique aucun des vaccins en usage actuellement n'est formellement contre indiqué en cas de maladies rénales.

CARDIOPATHIES

La vaccination des enfants atteints d'une cardiopathie congénitale peut être faite sans danger lorsqu'un bon équilibre cardio-vasculaire est obtenu. Pour les cardio-

pathies acquises, rhumatismales, il faut attendre que le processus inflammatoire soit complètement éteint [5]. Les vaccinations antigrippale, antirougeoleuse, et anti-pneumococcique sont particulièrement indiquées chez ces enfants.

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

L'existence d'une affection neurologique évolutive constitue une contre-indication à la vaccination contre la coqueluche. Il faut également être prudent lors de la vaccination d'un nourrisson chez qui l'on retrouve des antécédents de crises convulsives ; cette prudence doit être observée avec tous les vaccins et essentiellement avec le vaccin coquelucheux.

Reinert et Hervé-Guillot [88] conseillent de supprimer le vaccin anticoquelucheux et d'administrer le vaccin DTP.

Plus récemment, Gaudelus [40] propose en cas d'incident survenant après l'injection d'un vaccin tétra ou pentavalent, d'effectuer un *Prick-test* avec le vaccin dilué au 1/10^e à lire à 20 minutes et un patch-test au formol, au mercurothiolate et à la néomycine à lire à 48 heures. En l'absence de réaction, on pratique une injection de 0,1 ml de vaccin DTP dilué au 1/10^e en doublant la dose toutes les 15 minutes.

Il en est de même chez l'enfant atteint de comitialité ; les vaccinations doivent être pratiquées sous couvert d'un traitement approprié.

Les nourrissons et les enfants atteints d'une maladie neurologique stabilisée, incluant des convulsions contrôlées peuvent être vaccinés. Il en est de même pour les enfants présentant des troubles neurologiques consécutifs à une hypocalcémie néonatale ou à une hydrocéphalie, après la mise en route d'une dérivation avec absence de convulsions.

Les séquelles neuropsychiques de traumatismes obstétricaux et les encéphalopathies infantiles doivent conduire à ne pas entreprendre les vaccinations avant la fin de la première année de la vie.

Les sujets atteints de sclérose en plaques, maladie rare dans l'enfance, peuvent être vaccinés avec les vaccins inactivés mais il faut proscrire, chez ces malades soumis à une corticothérapie, les vaccins à virus vivants atténués.

L'association entre la survenue des poussées de sclérose en plaques dans les suites de la vaccination contre

l'hépatite B, est traitée au chapitre 19 (Acquisition récente en matière de vaccination).

Un enfant atteint d'une trisomie 21 peut et doit recevoir tous les vaccins. L'exclusion d'un vaccin coquelucheux peut, dans certains cas, se discuter chez les trisomiques avec antécédents de crises convulsives.

Mais le trisomique est-il capable de répondre correctement à la vaccination ? Dans les études effectuées, il semble que les trisomiques répondent mal à la vaccination.

Gordon et coll. [43] étudiant la vaccination grippale chez les enfants trisomiques ont noté une mauvaise acquisition des anticorps après vaccination.

Siegel [100] puis Griffith et coll. [45] ont noté après vaccination antitétanique un taux d'anticorps très inférieur à celui des témoins, et après vaccination contre l'hépatite B par Heijntink et coll. [53].

Van Hoof et coll. [112] ont évalué l'immunogénicité et la durée de protection du vaccin contre l'hépatite B de 263 sujets handicapés mentaux, anti-HBc, anti-HBsAg et anti-HBs négatifs. Six semaines après la 3^e injection, tous les patients ayant un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 50 mUI/ml, avaient encore un taux protecteur au moment du rappel. Les trisomiques avaient un taux d'anticorps nettement inférieur par rapport aux autres handicapés mentaux.

Van Damme et coll. [111] ont évalué l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin contre l'hépatite B préparé à partir de levures, administré à 0, 1, et 6 mois chez des patients handicapés mentaux en institutions, constituant un groupe à haut risque d'infection par le virus de l'hépatite B.

Dans cette étude 32,6 % des patients trisomiques, étaient AgHBs positifs, et 50 % d'entre eux étaient également AgHBs positifs ; contre respectivement 7,2 % et 30 % chez les autres handicapés mentaux.

Les taux de séroconversion s'élevaient respectivement à 39 %, 82,4 % et 96,6 % un mois après la 1^{re}, la 2^e et la 3^e dose. Un an après la première dose 95,8 % étaient séropositifs. Au 24^e mois, 94 % des patients avaient un taux d'anticorps supérieur à 10 mUI/l. Il n'y avait aucune différence d'un groupe à l'autre en fonction du sexe des patients et les différents types d'arriération mentale dont ils souffraient. Toutefois, après l'administration de trois doses de vaccin le taux d'anticorps était plus élevé chez les sujets jeunes par rapport aux plus âgés.

Green et coll. [44] étudiant les anticorps après vaccinations poliomyélitique, rubéoleuse et morbilleuse ne trouvent aucune différence par rapport au témoin chez le jeune trisomique. Mais la différence est très significative chez le trisomique âgé.

Troisi et coll. [110] analysant la séroconversion et le taux d'anticorps après vaccination contre l'hépatite B chez les trisomiques ne trouvent pas de différence par rapport au taux observé dans une population normale ; contrairement à ce qui observé chez les personnes atteintes de déficit immunitaire ou sous dialyse.

INTERVALLES THÉORIQUES ET RÉELS À RESPECTER ENTRE LES INJECTIONS VACCINALES

La très grande majorité des primo-vaccinations est réalisée avec des vaccins associés : diphtérie, tétanos, coqueluche, polio injectable, contre l'*Haemophilus influenzae* et l'hépatite B. L'intervalle souhaitable entre les injections est théoriquement d'un mois.

En fait, si cet intervalle d'un mois permet une bonne acquisition des anticorps, il ne faut pas en déduire que toute modification du rythme des injections détermine un échec de la vaccination et oblige le médecin à reprendre la vaccination dès le début.

Actuellement, on peut se permettre d'espacer le rythme des injections vaccinales sans modifier en quoi que ce soit le nombre des injections.

Des études contrôlées ont montré en effet que l'intervalle pourrait être de trois mois entre la première et la deuxième injection et de six mois entre la deuxième et la troisième injection.

Il en est de même pour l'injection de rappel qui n'est pas un complément mais un élément essentiel de la vaccination. Il n'est pas nécessaire que cette injection ait lieu le jour anniversaire de la dernière injection mais dans le courant des deux années qui suivent la primo-vaccination. Les rappels ultérieurs auront lieu tous les cinq ans chez l'enfant, puis tous les dix ans chez l'adulte.

Quoi qu'il en soit lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccination, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations imposant des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été inter-

rompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

MÉDECINE SPORTIVE

La pratique habituelle d'activités sportives expose le sujet qui s'y adonne à des ennuis multiples, qu'ils soient traumatiques ou d'une autre nature.

La médecine sportive a pour mission non seulement de vérifier l'aptitude du sportif, de contribuer à son orientation et de contrôler son entraînement, mais aussi de prévenir la survenue d'accidents ou de maladies post-traumatiques. Alors que bien souvent, le sportif recherche la forme physique, il se soucie fort peu de ses vaccinations.

Chez l'enfant sportif, les vaccinations sont réglementées par la loi : quatre vaccinations sont obligatoires, tandis que d'autres, sont simplement recommandées dans le cadre du calendrier des vaccinations. En revanche, chez l'adulte, la plupart des vaccinations ne sont plus obligatoires ; ainsi, beaucoup d'entre eux y échappent.

La vaccination antitétanique est primordiale chez le sportif car le bacille tétanique vit surtout à la surface du sol. La plaie la plus minime peut être la porte d'entrée du bacille et le sportif est particulièrement exposé au tétanos, du fait des plaies fréquentes qu'il contracte sur la pelouse ou sur la cendrée des stades.

Pour les pratiquants des sports aquatiques, le risque de poliomyélite est très important et la vaccination est fortement recommandée, surtout dans les pays où la poliomyélite continue à sévir.

La vaccination antituberculeuse (BCG) doit être administrée chez tout sportif de moins de 25 ans dont les tests tuberculiniques sont négatifs.

D'autres vaccinations peuvent, dans certains cas, être utiles : le vaccin antidiphtérique, le vaccin contre l'hépatite B en trois injections à j0 et j30, suivies d'une troisième dose 6 à 12 mois plus tard, sans rappel ultérieur. Deux autres vaccins peuvent être recommandés : le vaccin contre l'hépatite A et le vaccin typhoïdique Vi.

Une vaccination non obligatoire, mais qui paraît très souhaitable, est celle contre la grippe. On sait qu'une grippe et sa convalescence peuvent perturber toute une saison sportive ; le vaccin doit être renouvelé régulièrement tous les ans, dès le début de l'automne dans l'hémisphère nord. À l'inverse dans l'hémisphère sud,

la saison grippale, se manifeste entre les mois de mai et de septembre. Dans les pays tropicaux de l'Amérique du sud (notamment le Brésil et le Paraguay), les épidémies surviennent durant les mois de juin-juillet ce qui correspond à l'hiver dans ces pays.

En ce qui concerne les voyages internationaux, les mêmes vaccinations obligatoires sont demandées aux sportifs, c'est-à-dire le vaccin *anti-amaril*, sans par ailleurs oublier une chimiothérapie spécifique qui peut être indiquée pour la prévention de certaines maladies tropicales. Le vaccin *méningocoque A + C* peut être également recommandé lors d'un voyage dans un pays d'endémicité, ainsi que le vaccin contre le choléra, l'encéphalite japonaise et l'encéphalite à tiques.

Pour le sportif, la vaccination sera donc un élément indispensable à la pratique de son sport favori.

La bonne santé est l'une des conditions nécessaires à la pratique du sport. Lors d'une compétition, la vaccination constitue une garantie, contre le risque de survenue de certaines maladies infectieuses.

Bibliographie

- [1] Abulaimoun BM, Gelardi N, Cashore WJ, *et al.* Immune response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 534-6.
- [2] Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. *Morb Mort Wkly Rep* 1996 ; 45 (RR-12) : 1-33.
- [3] Adeniyi-Jones SCA, Faden H, Ferdon MB, *et al.* Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *J Pediatr* 1992 ; 120 : 686-9.
- [4] Aisenberg AC, Leskowitz S. Antibody formation in Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1963 ; 268 : 1269-7.
- [5] Allaneau C. Les vaccinations. *Soins* 1973 ; 18 : 23.
- [6] Allison JE, Glezen WP, Taber LH, *et al.* Reactogenicity and immunogenicity of bivalent A and monovalent B influenza vaccines in high risk children. *J Infect Dis* 1977 ; 136 (suppl.) : S672.
- [7] American Academy of Pediatrics Committee. Vaccination in special clinical circumstances : Preterm infants. In : Peter ged. 1997 *Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24th ed. ElkGrove village, IL : American Academy of Pediatrics 1997 ; 48.
- [8] Arnold WC, Steele RW, Rastogi SP, Flanigan WJ. Response to pneumococcal vaccine in renal allograft recipients. *Am J Nephrol* 1985 ; 5 : 30-4.
- [9] Arora NK, Ganguly S, Abadi SN, *et al.* Hepatitis B immunization in low birth weight infants : do they need additional dose ? *Acta Paediatr* 2002 ; 91 : 995-1001.
- [10] Arrêté du 5 septembre 1996 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques. *JO* 7 septembre 1996 ; 185-6.
- [11] Avery RK, Dumot J. Hepatitis A vaccine in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1656.
- [12] Bernbaum JC, Daft A, Anolik R. Response of preterm infants to diphtheria, tetanus, pertussis immunizations. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 184-8.
- [13] Bernbaum JC, Daft A, Polin RA, Douglas SB. Development of the premature infants host defense system and its relation to routine immunisations. *Clin Perinatol* 1984 ; 11 : 73-84.
- [14] Blondheim O, Bader D, Abend M, *et al.* Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998 ; 79 : 206-8.
- [15] Borella L, Webster RG. The immunosuppressive effects of longterm combination chemotherapy in children with acute leukemia in remission. *Cancer Res* 1971 ; 31 : 420-26.
- [16] Brun J, Kaufman J, Villon JC, *et al.* La vaccination antigrippale et sa valeur prophylactique. *Lyon Médical* 1970 ; 224 : 231-2.
- [17] Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Machala M, *et al.* Immunogenicity of subunit trivalent influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 125-9.
- [18] Buchanan GR, Schiffman G. Antibody responses to polyvalent pneumococcal Vaccine in infants with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1980 ; 96 : 264-6.
- [19] Buimovici E, Hite RL, Byrne T, *et al.* Isolation of rubella virus in milk after post partum immunization. *J Pediatr* 1977 ; 91 : 939-43.
- [20] Calendrier Vaccinal 2008. Avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 129-38.
- [21] Carroll RWP, Marsh SD, Odonoghue E, *et al.* Response to influenza vaccine by renal transplant patients. *Br Med J* 1974 ; 2 : 701-3.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children : Recommendations of the Advisory committee on immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000 ; 49 (RR-9) : 1-10.
- [23] Chan W, Petric M, Wang E, *et al.* Response to hepatitis B immunization in children with hemophilia, relation ship to infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 427-30.
- [24] Chan CY, Molrine DC, George S, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin Disease. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 256-8.

- [25] Cimaz K, Menci C, D'angio E, *et al.* Safety and Immunogenicity of a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type b in splenectomized and non splenectomized patients with Cooley anemia. *J Infect Dis* 2002 ; 82 : 1819-21.
- [26] Direction générale de la santé et d'hygiène publique et comité technique de vaccinations. *Guide des vaccinations* 2008. Paris : Inpes.
- [27] Dancis J, Osborn JJ, Kunz HW. Studies of the immunology of the newborn infants IV. Antibody formation in the premature infant. *Pediatrics* 1953 ; 12 : 151-7.
- [28] D'angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants, tetanus, Hib and polio immunization. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 18-22.
- [29] Dawodu AH. Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1985 ; 74 : 564-7.
- [30] Dengler TJ, Sternad N, Buhning I, *et al.* Different of immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998 ; 127 : 1340-7.
- [31] Engelhard D, Handscher R, Naparstek E, *et al.* Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipient. *B M Transplantation* 1991 ; 8 : 295-300.
- [32] Enke BU, Pedrazzi C, Assael BM, *et al.* Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1997 ; 64 : 37-41.
- [33] Fauci AS. Live virus vaccine and corticosteroid therapy. Questions and answers. *JAMA* 1981 ; 248 : 2075.
- [34] Floret D, Salle BI, Claris O. Faut-il vacciner les prématurés ? *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 607-9.
- [35] Frank AL, Labotka RJ, Rao S, *et al.* *Haemophilus influenzae* type b immunization of children with sickle cell diseases. *Pediatrics* 1988 ; 82 : 571-5.
- [36] Fulginiti UA. *Immunization in clinical practice*. Philadelphia : JB. Lippincott Company ; 1982.
- [37] Fuchuber A, Kuhnemund O, Luttiken R. Pneumococcal vaccine in children with chronic renal diseases (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 4 : 248.
- [38] Feigelson J. Technique du traitement au long cours de la mucoviscidose. *Arch Fr Pédiatrie* 1966 ; 23 : 347-9.
- [39] Furth SL, Neua M, Case B, *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease. A prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr* 1996 ; 128 : 99-101.
- [40] Gaudelus J. Vaccination des enfants à risque. *Le Pédiatre* 2002 ; 36 : 20-6.
- [41] Ghio L, Pedrazzi C, Baroukh M, *et al.* Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on dialysis regimen or with renal transplant. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 987-9.
- [42] Giudicelli CP, Nedelec G, Doulet E, *et al.* Risque rénal des vaccinations. Enquête prospective et étude rétrospective. *Presse Méd* 1983, 12 : 1587-90.
- [43] Gordon MC, Sinha SK, Carlson SD. Antibody response to influenza Vaccine in patients with Down's syndrome. *Amer J Mental Deficiency* 1971 ; 75 : 391-93.
- [44] Green J. Hepatitis B and Down's syndrome. *Br Med J* 1988 ; 297 : 1336.
- [45] Griffith AW, Sylvester PE. Mongols and non mongols compared in their response to active tetanus immunization. *J Mental Def Research* 1967 ; 11 : 263-5.
- [46] Gringeri A, Mannuc PM, Morfini PM, *et al.* Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. In : Coursaget P, Tong MJ. *Progress in Hepatitis B Immunization*. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. 1990 ; 194 : 261-2.
- [47] Gross PA, Lee H, Wolff JA, *et al.* Influenzae immunization In Immuno suppressed children. *J Pediatr* 1978 ; 92 : 30-5.
- [48] Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Br Med J* 1996 ; 312 : 430-4.
- [49] Guinan EC, Molrine DC, Angin JH, *et al.* Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1994 ; 57 : 677-84.
- [50] Hamburger JC, Richet G, Cronier J, *et al.* Néphrologie. *Flammarion Med Science* 1966. p. 1723.
- [51] Hammarström L, Smith CIE. Development of anti-polysaccharide antibodies in asplenic children. *Clin Exp Immunol* 1986 ; 66 : 457-62.
- [52] Heath RF, Fairley FH, Malpas JS. Production of antibodies against virus in leukemia and related diseases. *Br J Haemat* 1964 ; 10 : 365.
- [53] Heijntink RA, De Jong P, Schalm SW, Masrel N. Hepatitis B vaccination in Down's syndrome and other mentally retarded HbsAg carriers. *Hepatology* 1984 ; 4 : 611-3.
- [54] Huzly D, Neifer S, Reinke P. Routine immunization in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997 ; 63 : 839-45.
- [55] Jacquot, Benzaken S, Druet P. Le risque rénal des vaccinations. *Presse Méd* 1982 ; 11 : 3237-8.
- [56] Jehanne M, Guivarch J. Essai de vaccination contre la rougeole chez les enfants atteints de mucoviscidose. Table Ronde Rougeole ; 1970 ; Paris Hôpital Bretonneau. Lyon, Fondation Mérieux : 69-71.
- [57] Jordan C, Rousseau WE, Tegtmeir D. Immunogenicity of inactivated influenza virus Vaccine in chronic renal failure. *Ann Inter Med* 1973 ; 79 : 790-4.
- [58] Khalak R, Pichichero ME, D'Angio CT. Three year follow up of Vaccine response in extremely preterm infants. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 597-603.
- [59] Kim SC, Chung Ek, Hodinka RL. *et al.* Immunogenicity of hepatitis B Vaccine in preterm infants. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 534-6.
- [60] Kim-Farley R, Brink E, Oreinstein W, Bart K. vaccination and breast-feeding (Letter). *JAMA* 1982 ; 248 : 2451-52.

- [61] Koblin BA, Townsend TR, Munoz A, *et al.* Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988 ; 7 : 704-11.
- [62] Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrup P, Hansen JB. Antibody levels against streptococcus pneumonia and Haemophilus influenzae type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect* 1997 ; 119 : 167-74.
- [63] Kristensen K, Gyrhs A, Lausen B, *et al.* Antibody response to Haemophilus influenzae b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15 : 525-9.
- [64] Kung FH, Orgel HA, Wallace WW. Antibody production following immunization with diphtheria and tetanus toxoids in children receiving chemotherapy during remission of malignant disease. *Pediatrics* 1984 ; 74 : 86-89.
- [65] Lacut JY. Faut-il vacciner les cancéreux ? *Conc Médical* 1980 ; 102 : 3225.
- [66] Lagrange P, Cateign G. Vaccination antigrippale chez les insuffisants rénaux traités par hémodialyse périodique et chez les sujets ayant subi une transplantation rénale. *Bull Acad Nat Med* 1971 ; 155 : 767-70.
- [67] Lahiri T, David WZ. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 1-5.
- [68] Lau YL, Tam YC, Tsoi NC, *et al.* Response to preterm infants to hepatitis B Vaccine. *J Pediatrics* 1992 ; 121 : 962-5.
- [69] Linder N, Yaron M, Handscher R, *et al.* Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 128-30.
- [70] Lisciano G, Pedrazzi C, Assael BM, *et al.* Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on dialysis regimen and with a renal transplant. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 987.
- [71] Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenberg J, *et al.* Effect on immunization against rubella or lactation production. I-Development and characterization of specific immunologic reactivity in breast milk. *J Infect Dis* 1982 ; 145 : 654-60.
- [72] Losonsky GA, Fishaut IM, Strussenberg J, *et al.* Effect of immunization against rubella on lactation production. II. Maternal neonatal interaction. *J Infect Dis* 1982 ; 145 : 661-6.
- [73] Losonsky GA, Wasserman SS, Stefens I. Hepatitis B vaccine of premature infants. A reassessment of current recommendation for delayed immunization. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 487.
- [74] Mauch TJ, Crouch NA, Freese D. Antibody response of pediatrics solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 957-60.
- [75] Marec-Berar D, Floret D, Schell M, *et al.* Vaccination de l'enfant traité pour tumeur solide. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 : 734-43.
- [76] Maroteaux P. De la tolérance de l'enfant néphropathique aux vaccinations DT, Polio et BCG. [Communication personnelle].
- [77] Morbidity Mortality Weekly Report. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices ACIP. Use of Vaccines and immune globulin in persons with altered immune competence. *Morb Mort Wkly Rep* 1993 ; 42 (RR-4) : 1-14.
- [78] Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, *et al.* Haemophilus influenzae type b conjugate immunisation before bone marrow harvest autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 17 : 149-55.
- [79] Molrine DC, George S, Tarhell N, *et al.* Antibody responses to polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines following treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 828-34.
- [80] Molrine DC, Siber GR, Samra Y, *et al.* Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide Vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 153-7.
- [81] Moss RB, Hsu YP, Van Ede PH, *et al.* Altered antibody isotype in cystic fibrosis : impaired natural antibody response to polysaccharide antigens. *Pediatr Res* 1987 ; 22 : 708-13.
- [82] Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, *et al.* Antibody response of low birth weight infants to Haemophilus influenzae type b polyribosilribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics* 1995 ; 95 : 216-9.
- [83] Ogra PL, Sinks LF, Karzon D. Poliovirus antibody response in leukemia. *J Pediatr* 1971 ; 79 : 444-9.
- [84] Ong ELC, Bilton D, Abbott J, *et al.* Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *Br Med J* 1991 ; 303 : 557.
- [85] Ortals DW, Marks S, Liebhaver H. Influenza immunization in patients with chronic renal disease. *JAMA* 1978 ; 239 : 2562-5.
- [86] Pabico RC, Douglas RG, Betts RF, *et al.* Antibody response to influenza vaccination in renal transplant patient. Correlation with allograft function. *Ann Intern Med* 1976 ; 85 : 431-6.
- [87] Pistilli AMC, Regoli D, Podda A, *et al.* Safety and Immunogenicity of a recombinant pertussis vaccine in premature and term infants. *Rev Ital Pediatr* 1995 ; 21 : 221-8.
- [88] Reinert P, Herve-Guillot M. Calendrier vaccinal chez l'enfant atopique. *Rev Fr Allergol* 1998 ; 38 : 306-8.
- [89] Saliou P, Ajjan N, Guerin N. Efficacité et tolérance des vaccinations chez les prématurés. *Arch Pediatr* 2002 ; 9 : 629-37.
- [90] Schier WW, Roth A, Otroff G, *et al.* Hodgkin's disease and immunity. *Amer. J Med* 1956 ; 20 : 94.
- [91] Schneider M, Schwarzenberg O, Amiel JL, *et al.* Les réponses immunitaires au cours de la maladie de Hodgkin. *Presse Med* 1970 ; 78 : 1769.
- [92] Sculman SL, Deforest A, Bruce A, *et al.* response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 187-9.

- [93] Schossler RL, Fisher D, Otto W. Safety and Immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 1021.
- [94] Seal JRC. Parental vaccines must be given subcutaneously in patients with congenital disorders. *Br Med J* 2001 ; 322-64.
- [95] Sedaghatian MR, Hashem F, Hossain MM. Bacille Calmette-Guerin vaccination in premature infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ; 2 : 679-82.
- [96] Shaw RK, Szwed C, Boggs OR, *et al.* Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Arch Int Med* 1960 ; 106 : 467- 70.
- [97] Shet KJ, Freeman ME, Sedmak GV, *et al.* Influenza virus immunization, antibody response and adverse effects in children with renal disease. *JAMA* 1978 ; 24 : 2559-61.
- [98] Siber GR, Weitzman SA, Aisenberg AC, *et al.* Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1978 ; 299 : 442-48.
- [99] Sicard D. Vaccination des splenectomisés. *Concours Med* 1990 ; 1233.
- [100] Siegel M. Susceptibility of mongoloids to infection. II-Antibody response to tetanus toxoid and typhoid vaccine. *Amer J Hyg* 1948 ; 48 : 63-6.
- [101] Slack MH, Schapira D, Thwaites R, *et al.* Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids, acellular pertussis, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 1617-20.
- [102] Smithson WA, Siem RA, Ritts RE, *et al.* Response to influenza virus vaccine in children receiving chemotherapy for malignancy. *J Pediatr* 1978 ; 93 : 632-4.
- [103] Smolen P, Bland R, Heiligenstein E, *et al.* Antibody response to oral polio Vaccine in premature infants. *J Pediatr* 1983 ; 103 : 917-19.
- [104] Spoulou V, Victoratos P, Ionnidis JPA, Grafakos S. Kinetics of antibody concentration and activity for the assessment of immune response to pneumococcal vaccine among children with bone marrow transplants. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 965-9.
- [105] Stark K, Günther M, Neuhauss R, *et al.* Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipient. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 2014-7.
- [106] Stark K, Günther M, Schonfeld C, *et al.* Immunization in solid organ transplant recipients. *Lancet* 2002 ; 359 : 957-65.
- [107] Stenvic M, Hovi L, Sumes MA, *et al.* Antipolioprophylaxis of immunocompromised children during national wide oral polio vaccine campaign. *Pediatr Infect Dis J* 1987 ; 6 : 1106-10.
- [108] Stiem ER, Wis M, Ablin A, *et al.* Measles vaccination in patients on immunosuppressive drugs. Immune response of certain hematologic patients to inactivated measles vaccine. *Amer J Dis Child* 1966 ; 33 : 191-5.
- [109] Sumaya CV, Williams TE, Brunnell PA. Bivalent influenza vaccine in children with cancer. *Pediatrics* 1982 ; 69 : 226-9.
- [110] Troisi CL, Heiberg DA, Hollinger B. Normal immune response to hepatitis B vaccine in patients with Down's syndrome. A basis for immunization Guidelines. *JAMA* 1985 ; 254 : 3196-9.
- [111] Van Damme P, Meheus A, Vranckx R. *et al.* Vaccination of mentally handicapped with a recombinant hepatitis B vaccine : 3 year follow-up. In : Coursaget P, Tong MJ. *Progress in Hepatitis B Immunization*. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd 1990 ; 194 : 147-56.
- [112] Van Hoof J, Demoutiez T, Dubois Y, Fritzell C. Hepatitis B Vaccination in mentally retarded patients a report after one year follow-up. In : Coursaget P, MJ Tong. *Progress in Hepatitis B Immunization*. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd 1990 ; 194 : 262-3.
- [113] Wang JK, Hsieh KH. Immunologic study of the asplenic syndrome. *Pediatr Infect Dis* 1991 ; 10 : 819-22.
- [114] Wahburn LK, O'Shea M, Gillis DC, *et al.* Response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in chronically ill premature infants. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 791-4.
- [115] Watkins SL, Alexander SR, Brewer RD, *et al.* Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 365-72.
- [116] Watson C, Steer RH, Rastogi SI, Flanigan WJ. Response to pneumococcal vaccine in renal allograft recipients. *Am J Nephrol* 1985 ; 5 : 30-4.

Efficacité des vaccinations

CHAPITRE **18**

Variole	175
Poliomyélite	176
Rougeole	179
Tétanos	181
Diphtérie	181
Tuberculose (BCG)	182
Coqueluche	187
Grippe	189
Haemophilus influenzae b	191
Pneumocoque	193
Méningocoque	195
Évolution et recul de certaines maladies infectieuses en fonction de la couverture vaccinale	196

Pour être convaincu de l'efficacité des vaccins, il suffit d'examiner le taux de morbidité et de mortalité de certaines maladies infectieuses avant et après vaccination.

VARIOLE

C'est à travers l'histoire de la variole que l'on peut juger de l'efficacité des vaccinations.

En 1707, la variole a fait en Islande 18 000 victimes sur 50 000 habitants, soit une mortalité de 36 % de la population totale. Voltaire cite 20 000 décès à Paris en 1723 et l'abbé Chappe 16 000 morts à Naples en 1768. Au cours des XVII^e et XVIII^e siècles, la variole était responsable de 5 à 10 % de la mortalité générale.

Maladie inconnue des Grecs et des Romains, elle apparut en 569, lors du siège de La Mecque par les Abyssins qui semblent l'y avoir apportée. La France et l'Italie furent atteintes dès 570 et c'est Marius, évêque

d'Avranches, qui individualise pour la première fois la maladie et lui donne le nom de variole.

En 582, une terrible épidémie ravage la France et, en 640, la variole apparaît en Egypte, lors de la conquête de celle-ci par le calife Omar et, de là, elle gagne le littoral de la méditerranée avec les Sarrazins. Aaron d'Alexandrie fait au VII^e siècle, l'une des premières ébauches de description de la maladie mais c'est à Rhazès que revient la première bonne description de la variole et, peu après, Avicennes affirme sa propagation par contagion.

Près de 1000 ans se sont écoulés entre l'apparition de la maladie en Gaule (580), et sa survenue dans les pays germaniques en 1495.

Les Espagnols, en 1517, contaminent Saint-Domingue et l'Amérique centrale et ce n'est qu'en 1721 que le navire britannique *Sea Horse* arrive à Boston et contamine le continent américain.

Le procédé d'inoculation de pus variolique était pratiqué depuis des siècles en Chine, en Perse et en Inde. Mais en Europe, un nom s'attache à la diffusion de ce procédé, celui de Lady Worthley-Montague, femme de l'ambassadeur d'Angleterre à Constantinople.

La variolisation eut un tel succès en Angleterre que l'on ouvrit un hôpital spécialisé dans l'inoculation ; sur 1800 variolisés, il n'y eut que 8 décès. Cette méthode était très en vogue en Géorgie et en Circassie, puis en Espagne et au Danemark en 1673 et dans le duché de Clèves en 1712.

En France, la variolisation a été formellement interdite. Cependant, après la mort de Louis XV de la variole, Louis XVI entreprit de faire inoculer toute sa famille et Fourcroy et Pelletier imposaient la variolisation à tous les boursiers du Prytanée.

La variolisation fut rapidement arrêtée par la vaccination, grâce à la découverte de Jenner en 1796. Mais, lui aussi, avait eu des précurseurs et l'on sait que cette méthode avait déjà été utilisée en Chine et en Inde et que la première contamination volontaire est due à un Anglais, Benjamin Jesty en 1774, puis Plett en 1791. En 1781, le pasteur Rabaut-Pommier de Montpellier a fait part à un médecin anglais, Pew, de l'efficacité et de l'innocuité de la vaccination, et certains prétendent qu'à partir de cette révélation Jenner aurait imaginé la vaccination.

En fait, trois noms s'attachent à la diffusion de la vaccination antivariolique en France.

Le philanthrope La Rochefoucault-Liancourt, émigré à Londres y connaît la vaccine. Rentré en France, il y propagea cette découverte et créa avec Thouret, doyen de la faculté, le Comité central de vaccination et le 7 février 1801, Frochot, préfet de Paris, créa un hospice spécial pour une étude approfondie de la nouvelle méthode par le Comité central de vaccine.

La réglementation de la vaccination fut établie par un décret du 16 mars 1809 mais, à cette époque, la vaccination se faisait exclusivement par transmission d'homme à homme. En 1864, Ernest Chambon remplace la vaccination de bras à bras par vaccination à partir de la génisse, et des Instituts vaccinaux furent créés en Europe pour la culture du vaccin d'origine animal.

Malgré la diffusion rapide de la vaccination animale, quelques échecs subsistaient et des observateurs se rendirent bientôt compte que la protection due à la vacci-

nation allait en diminuant ; l'on décida ainsi des vaccinations de rappel.

Ainsi, la vaccination jennérienne connut le plus grand succès. Les premiers pays à la rendre obligatoire furent la Norvège en 1810, la Suède en 1815, l'Angleterre en 1867, le Danemark en 1871, l'Allemagne en 1874, la Serbie en 1879.

En France, il faudra attendre la loi de 1902 pour que la vaccination jennérienne devienne obligatoire. Cette loi a été modifiée en 1917 puis en 1972, 1979 et 1984.

Pendant la guerre de 1870, sur 600 000 soldats non vaccinés, 175 000 contractèrent la variole avec 18 000 décès. Pendant la Première Guerre mondiale, sur les 8 millions de Français mobilisés vaccinés, on n'enregistra que 23 cas de variole avec un seul décès.

Depuis, la variole existait à l'état endémique dans le monde entier, mais son aire de distribution s'est de plus en plus rétrécie. Dans la première moitié du siècle, grâce à la vaccination générale et à d'énergiques mesures de barrage, la variole a été jugulée en Europe et en Amérique du Nord.

La menace perpétuelle de réintroduction de la maladie et les succès évidents obtenus ont amené la 11^e Assemblée mondiale de la santé à proposer, en 1966, d'entreprendre l'éradication mondiale de la variole ; puis une autre résolution préconisant l'intensification du programme d'éradication fut mise en application au début de 1967.

En 1977, la vaccination variolique avait déjà fait ses preuves et l'éradication de la variole était pratiquement totale dans le monde. Le dernier cas a été signalé en octobre 1977 par l'OMS, à Merqua en Somalie. L'éradication mondiale a été prononcée trois ans après le dernier cas [72].

L'obligation de la vaccination antivariolique a été supprimée en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis en 1971, aux Pays-Bas en 1975, en Suède et au Danemark en 1976, en Italie en juillet et en France en 1984.

POLIOMYÉLITE

Bien que les séquelles de la poliomyélite aient été décrites et sculptées dès la civilisation égyptienne antique, la poliomyélite a connu trois périodes :

La première période a commencé en 1789 avec la description clinique de la maladie chez l'enfant par Heine-Méline.

La deuxième période, par la reproduction expérimentale de la maladie chez le singe et l'identification de trois virus poliomyélitiques.

La troisième période est surtout dominée par la culture des virus poliomyélitiques, à la suite de la découverte d'Enders et la fabrication d'un vaccin inactivé (Salk) puis vivant atténué (Sabin).

Sur le plan historique, la crainte était surtout dominée par l'allure de « marée montante » prise par la poliomyélite là où elle s'installait et sa répartition mondiale. C'est ainsi que la morbidité pour 100 000 habitants passa aux États-Unis de 12,8 en 1931 à 37,2 en 1952, et en Suède de 1,6 à 6,9 pendant la même période.

En 1955, à la veille de la découverte et de la mise en application de la vaccination antipoliomyélitique, les États-Unis recensèrent 35 592 cas, la Suède 5 090 cas, l'Angleterre 2 976 cas, l'Italie 5 010 cas, le Danemark 695 cas et la France 1 834 cas.

En France, l'obligation de la vaccination contre la poliomyélite a été instituée en juillet 1954 dans l'article L. 7-1 du Code de la santé publique. Le calendrier vaccinal actuel inclut trois doses à l'âge de 2, 3, et 4 mois, un premier rappel à 16-18 mois, un deuxième rappel à 6 ans, un troisième à 11-13 ans et un quatrième à 16-18 ans. Après cet âge, une dose de rappel est recommandée tous les dix ans tout au long de la vie. Le vaccin polio injectable est recommandé, de préférence au vaccin oral, surtout pour les primo-vaccinations [47].

À l'âge de 2 ans, la couverture vaccinale est suivie par l'analyse des certificats de santé remplis pour chaque enfant par le médecin lors de l'examen obligatoire du nourrisson au 24^e mois. En 2001, le pourcentage d'enfants de moins de 2 ans ayant reçu les trois premières doses de vaccin polio est estimé à 98,0 % et, après trois doses et un rappel à 87,7 % [8].

Les résultats des enquêtes [9] de la couverture vaccinale des enfants et des adolescents, menées en milieu scolaire 2001-2002 en CM2, en 2002-2003 en maternelle et en 2003-2004 en 3^e montrent une couverture vaccinale DTP élevée dans la petite enfance et jusqu'à l'adolescence avec cinq doses de vaccins, encore insuffisante (57,4 % à 15 ans en 2003-2004, mais seulement 17,4 % des enfants ont reçu la cinquième dose après l'âge de 11 ans).

Plusieurs épidémies ont été signalées dans les pays occidentaux : en Angleterre en 1950 avec 5 565 cas ; en 1952, au Danemark avec 2 450 cas ; en Suède, en 1953, avec 5 093 cas et en 1962 avec 57 879 cas ; en France en 1957 avec 4 109 cas ; en Italie, en 1958, avec 8 377 cas. L'épidémie survenue en 1984 en Finlande était due à une variante du virus sauvage, malgré une couverture vaccinale par le vaccin injectable supérieur à 90 % [23].

En 1988, l'Assemblée mondiale de la santé avait décidé d'éradiquer la poliomyélite dans le monde avant l'an 2000 car malgré les progrès considérables accomplis par les six régions de l'OMS, la poliomyélite était encore endémique dans 20 pays. Le nombre de pays endémique est passé de 125 à 7 en 2002 et à 6 en 2003. Le nombre de cas de poliomyélite déclaré a baissé de plus de 99 % [30,74]. L'éradication à cette date n'a pas été atteinte, malgré les résultats spectaculaires obtenus depuis 1988. Pour mener à bien l'éradication, l'OMS a élaboré un plan d'action mondial qui prévoit la certification de l'éradication de la poliomyélite pour 2010. Alors que la transmission du poliovirus sauvage type 2 est interrompue dans le monde entier depuis 1999, tous les poliovirus isolés du type 2 depuis étaient dérivés de la souche vaccinale la transmission des poliovirus sauvages types 1 et 3 continuent de régresser dans les pays où le poliovirus sauvage est encore présent [68].

La stratégie d'éradication de la poliomyélite nécessite la surveillance de la paralysie flasque aiguë (PFA), le maintien d'un taux élevé de la couverture vaccinale, l'organisation de journées nationales de vaccination afin de faire régresser la circulation du virus sauvage, enfin l'organisation de campagnes de rattrapage pour éliminer les derniers réservoirs de transmission du poliovirus.

Au 21 novembre 2007, 735 cas de poliomyélite résultant d'une infection par un virus sauvage avaient été notifiés par 11 pays, contre 1 686 cas dans 16 pays pour la même période en 2006. On a recensé 88 % de l'ensemble des cas dans les quatre pays d'endémie (Afghanistan, Inde, Nigéria et Pakistan). C'est principalement la diminution de la transmission du virus de type 1 qui est à l'origine de la baisse considérable du nombre de cas d'infection par le poliovirus sauvage en 2007.

De 1999 à 2000, le nombre de cas de poliomyélite confirmés est passé de 7 141 à 2 824 cas, tandis que le nombre de cas de PFA non poliomyélitique passait de 22 783 à 27 535 en 2000.

En 2003, plus de 90 % des cas mondiaux ont été signalés par le Nigéria, l'Inde, et le Pakistan. À ce jour, selon les estimations, les efforts en faveur de l'éradication de la poliomyélite ont permis d'éviter 5 millions de cas de poliomyélite paralytique, et plus de 1,2 millions de décès d'enfants grâce à la supplémentation en vitamine A au cours des campagnes nationales de vaccination antipoliomyélitique [74].

À défaut d'une vaccination systématique assurant une couverture vaccinale suffisante la poliomyélite est encore endémique en Afrique sub-saharienne et dans la région de l'Asie du sud-est et de la Méditerranée orientale. En 2004 et a fortiori en 2005, au moins 15 pays d'Afrique ont été contaminés par le Nigeria.

Dans les pays où la circulation du poliovirus sauvage est bien contrôlée, les cas de poliomyélite enregistrés sont associés au vaccin oral de Sabin. Cent trente-deux cas ont été rapportés entre 1980 et 1995 aux États-Unis ; le risque est estimé approximativement à un cas pour 2,4 millions de doses distribuées ; ce risque est plus important après la première dose, estimé à un cas pour 750 000 doses. 76 % des cas notifiés aux États-Unis ont été associés à l'administration de la première et la deuxième dose [80, 95]. Il est de 3 200 à 6 800 fois plus élevé chez les enfants atteints de déficit immunitaire. En Amérique latine, le risque global de poliomyélite associé au polio oral est estimé à un cas pour 1,5 à 2,2 millions de doses [3]. En France, où les deux vaccins ont été utilisés jusqu'en 1987, 11 cas de poliomyélite associés au vaccin oral sont survenus entre 1977 et 1988, soit une incidence de 0,3 cas par million de doses ; la morbidité de la maladie a baissé de façon considérable passant de 1 834 cas en 1953 à 6 cas en 1985 ; Les deux derniers cas ont été déclarés en 1989, depuis 1987, seul le vaccin injectable est recommandé pour la primo-vaccination.

En France, la couverture vaccinale à 24 mois est supérieure à 97 % en 1995, dans 28 des 80 départements

métropolitains pour les trois premières doses, et à 90 % après trois doses et un rappel. En 2001, 98 % des enfants ont reçu trois doses de DTP avant l'âge de 2 ans, et 88 % trois doses et un rappel. Dans une autre étude portant sur la couverture vaccinale chez les enfants de 10 mois, 2 ans, et 4 ans durant l'année 1997, Vincelet et coll. [102] trouvent respectivement 98 %, 90 % et 99 % d'enfants vaccinés contre la poliomyélite. Malvy et coll. [61], lors d'une enquête séro-épidémiologique de la poliomyélite en France trouvent une proportion élevée de sujets âgés de plus 50 ans (12 à 44 %) non immuns vis-à-vis des souches de type deux ou trois ; et 44 % des hommes de plus de 60 ans n'avaient pas d'immunité vis-à-vis du poliovirus de type 3 d'où l'intérêt de la réalisation des rappels chez les adultes et les personnes âgées.

Plusieurs pays ont éradiqué la poliomyélite par l'utilisation exclusive du vaccin polio inactivé (Suède, Finlande, Hollande, Danemark) et, en France, d'abord le vaccin oral et depuis 1984, le vaccin inactivé. L'utilisation exclusive du vaccin polio oral en Amérique latine et du Nord a permis aussi l'élimination de la poliomyélite ; les seuls cas enregistrés dans ces pays étaient associés au vaccin oral. Les cas post-vaccinaux peuvent être la cause d'une diminution de confiance en matière de vaccination dans l'ensemble de la population, occasionnant un affaiblissement dans l'exécution des programmes de vaccination.

L'utilisation d'un schéma mixte (polio-oral-polio-inactivé) pourrait répondre aux deux objectifs de la vaccination contre la poliomyélite : la protection individuelle et l'éradication du virus sauvage.

Il permet aussi d'éviter les cas associés aux accidents liés à l'administration des premières doses du vaccin polio oral, tout en maintenant une immunité individuelle et dans la population générale.

Tableau 18-1. Cas de poliomyélite confirmés par régions selon l'OMS [30, 73, 74, 75].

	1988	1998	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Afrique	3025	993	1763	69	207	446	741	851	1189
Amériques	320	0	0	0	0	0	0	0	0
Europe	3345	26	0	3	0	0	0	0	0
Pacifique occidentale	3570	0	0	0	0	0	0	0	0
Méditerranée orientale	2722	555	465	143	114	113	57	727	107
Asie du sud-est	22567	4775	608	268	1599	225	74	373	701
Total	31964	6349	2824	463	1020	784	872	1951	1997

Le Comité des vaccinations aux États-Unis s'est prononcé en 1996 pour l'adoption d'un schéma de vaccination séquentiel, polio-oral-polio-inactivé [27] et en 1997, l'ACIP a recommandé l'introduction du vaccin polio inactivé dans le calendrier de vaccination et depuis 1999, seul le vaccin injectable est recommandé.

En 1997-1998, quatre cas de polio associés au vaccin oral ont été rapportés chez les vaccinés par le vaccin polio oral ou chez les sujets contacts, et aucun cas n'a été signalé chez ceux vaccinés avec le schéma séquentiel polio-oral, polio inactivé, ou après vaccination par le vaccin inactivé [28]. Cependant, depuis 1999 [4], seul le vaccin injectable est recommandé aux États-Unis. L'association du vaccin inactivé avec d'autres vaccins permet d'alléger le calendrier de vaccination.

ROUGEOLE

Considérée comme une maladie bénigne, la rougeole reste l'une des principales causes de morbidité et de mortalité évitables par la vaccination, bien qu'un vaccin efficace et sûr soit disponible depuis plus de trente ans. En 1998, d'après l'OMS, la rougeole est encore responsable dans le monde de 30 millions de cas occasionnant approximativement un million de décès par an. Par ailleurs, la rougeole est responsable de plus de la moitié des 1,6 millions des décès occasionnés tous les ans par les maladies que l'on peut prévenir par la vaccination.

Les 9 et 10 juillet 1996 s'est tenue, sous l'égide des CDC des États-Unis d'Amérique, de l'Organisation panaméricaine de la santé et de l'OMS, une réunion sur la faisabilité d'une éradication mondiale de la rougeole à l'échelle mondiale entre 2007 et 2010 [84]. En 1997, les instances techniques de l'OMS/EURO ont proposé un objectif d'élimination de la rougeole à l'échelle mondiale en 2010.

D'après les estimations de l'OMS et de l'UNICEF [85], la couverture par le vaccin antirougeoleuse systématique à l'échelle mondiale est passée de 71 % en 1999 à 76 % en 2004, avec des variations d'une région à l'autre.

En outre, entre 1999 et 2004, la hausse de la couverture vaccinale contre la rougeole par la vaccination systématique et les activités de vaccination supplémentaire (AVS), menées dans les pays prioritaires ont entraîné une baisse de 48 % du nombre estimatif de décès par rougeole dans le monde, passant de 871 000 décès en 1999 à 454 000 en 2004. À l'échelle mondiale, depuis

1999, plus de 500 millions de personnes ont été vaccinés contre la rougeole à l'occasion d'AVS et l'on estime que 1,4 million de décès par rougeole a été évité grâce à l'amélioration de la couverture systématique par une première dose de vaccin et à l'offre d'une deuxième possibilité de vaccination antirougeoleuse.

Aux États-Unis, après une période de forte transmission de la rougeole, entre 1989 et 1991 avec environ 55 000 cas et 123 décès, pendant cette période le nombre de cas notifiés a régulièrement diminué [66]. En 2000, 86 cas de rougeole, dont 26 cas importés (30 %), et 33 cas de source inconnue ont été rapportés par le CDC, soit une diminution de 14 % par rapport aux cent cas observés les deux dernières années, ce qui représente le total le plus bas enregistré depuis 1993. L'incidence, de la maladie, entre 1999 et 2002 est estimée à moins d'un cas par million de personnes, et la couverture vaccinale des enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin à l'âge préscolaire (19-35 mois) au cours de la même période est estimée inférieure ou égale à 90 %.

En France, les deux dernières épidémies sont survenues en 1986 et 1987, avec des incidences respectives estimées à 600 000 et 900 000 cas. Depuis 1986, les campagnes d'incitation à la vaccination combinée rougeole, rubéole, oreillons à l'âge de 12-15 mois, et les mesures de remboursement du vaccin par les caisses d'assurance maladie, le taux d'incidence annuelle de la maladie a diminué progressivement jusqu'en 1993 avec 140 cas pour 100 000 habitants, soit 6,4 fois moins qu'en 1987. L'incidence de la maladie a augmenté de manière significative entre 1994 (77 cas pour 100 000 habitants) et 1997 (141 cas pour 100 000 habitants), suivie d'un retour à des incidences plus basses avec 30 cas pour 100 000 habitants en 1998 et 1999.

Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2000, le Réseau sentinelles de surveillance rapporte 10 121 cas de rougeole soit 18 cas pour 100 000 habitants. L'âge moyen est de 6 ans et demi, la classe d'âge 5 à 10 ans représente 30 % des cas.

La couverture vaccinale nationale des enfants à 2 ans vis-à-vis de la rougeole, la rubéole, et les oreillons (première dose) est passée de 32 % en 1985 à 80 % en 1994 et stagne depuis à moins de 85 %. En 2001, elle était de 84,6 % à 2 ans, de 92 % à 4 ans et de 94 % à 6 ans, avec une grande disparité entre les départements [9].

Les enquêtes [9], menées en 2001-2004 en milieu scolaire montraient en ce qui concerne la vaccination rougeole-rubéole-oreillons (RRO), une couverture satisfaisante (95 %) pour la première dose, tandis que celle

pour la 2nde dose était encore très insuffisante (24 % à 61 %). En 2004, l'enquête menée chez les enfants de 11 ans scolarisés montre une couverture vaccinale, contre la rougeole satisfaisante (65,7 %) pour la première dose et insuffisante pour la seconde dose, 74,2 % seulement (Fonteneau L.).

Vincelet et coll. [102] étudiant la couverture vaccinale chez les enfants de 10 mois, 2 ans et 4 ans, venus consulter au centre de bilan de santé de l'enfant de Paris en 1997, trouvent respectivement 1,7 %, 90 %, et 98 % d'enfants vaccinés contre la rougeole.

Antona et Guérin [7] rapportent les résultats d'une enquête, concernant la vaccination rougeole-rubéole-oreillons, réalisée en janvier et février 1998 par sondage (Sofrès) auprès de 4 396 foyers et un effectif de 7 348 enfants âgés de 0 à 15 ans. L'étude des résultats a montré que 5 918 enfants ont reçu au moins une dose de vaccin rougeole, soit une couverture vaccinale de 80,2 % pour l'ensemble de la population enquêtée. La couverture par tranche d'âge d'une année est comprise entre 91 et 95 % pour les enfants âgés de 2 à 10 ans au moment de l'enquête, avec un âge moyen à la vaccination allant de 16 à 23 mois ; elle diminue ensuite progressivement au fur et à mesure que l'on s'adresse à une population d'enfants plus âgés pour atteindre 64 % à 15 ans. Il n'y a pas de différence selon le sexe.

Lors de cette enquête 669 enfants ont bénéficié d'une deuxième dose de vaccin (612 des 5 135 enfants âgés de plus de 5 ans, soit 12 %). La meilleure couverture vaccinale est observée chez les enfants âgés de 6-7 ans (18 % et 19 %) et de 12 ans (21 %), avec, pour les tranches d'âge intermédiaires, une couverture comprise entre 12 et 15 %.

Lévy-Bruhl et coll. ont montré récemment la tendance au déplacement de la maladie vers les tranches d'âge plus élevées [57]. La proportion des cas de rougeoles survenant chez des personnes de 10 ans et plus, inférieure à 10 % en 1986 atteint 48 % en 1997 et 62 % en 2002. Ce déplacement de l'âge de la maladie est dû au niveau insuffisant de la couverture vaccinale ces dernières années, et aux échecs de la vaccination avec une seule dose de vaccin estimés à 5-10 %, ayant pour conséquence la constitution d'un groupe important d'enfants ayant échappé à la protection vaccinale, déterminant l'accumulation des sujets réceptifs à la maladie empêchant l'élimination de la rougeole.

Il s'est avéré ces dernières années que la stratégie reposant sur l'administration d'une seule dose de vaccin rougeole, ne parviendrait pas à interrompre la trans-

mission de la maladie, même pour des taux de couverture vaccinale très élevés ; l'éradication de la rougeole ne peut être obtenue que par une stratégie en deux injections. Aux États-Unis, l'ACIP a recommandé dès 1989 l'administration d'une deuxième dose aux enfants d'âge scolaire.

L'objectif de la seconde dose est de protéger les 5 à 10 % d'enfants n'ayant pas présenté une séroconversion après la première dose ; de renforcer l'immunité des enfants vaccinés entre 12 et 24 mois dont la protection s'atténue d'autant plus que la circulation du virus sauvage diminue et, enfin, d'offrir une protection aux enfants ayant échappé à la vaccination et à la maladie. Pour ces raisons, une seconde dose de vaccin triple a été instaurée dans un premier temps dans le calendrier vaccinal en 1996 à 11-13 ans à cause, d'une part d'une indication de la vaccination contre les oreillons et la rubéole à cet âge et, d'autre part, du souhait de protéger les pré-adolescents dépourvus d'immunité naturelle ou vaccinale [67].

Lévy-Bruhl et coll. ont montré que, pour un même niveau de couverture vaccinale, l'interruption de la transmission sera d'autant plus facile que la première dose sera administrée tôt après la disparition des anticorps maternels et que la seconde dose sera administrée tôt après la première dose. Cette dernière propriété s'explique par le fait que le rattrapage plus précoce des échecs vaccinaux, et d'une certaine fraction de sujets n'ayant pas été vaccinés dans la seconde année de vie, permet l'interruption de la transmission de la rougeole.

La promotion de la vaccination depuis 1983 a été accompagnée d'une réduction importante de la morbidité et de la mortalité de la rougeole. Cependant la couverture vaccinale reste insuffisante pour interrompre la transmission du virus malgré les recommandations de rattrapage [19].

En conséquence, en 1997 le CSHPF et le CTV afin d'améliorer la couverture vaccinale avant l'âge de deux ans, recommandent d'abaisser l'âge d'administration de la seconde dose de ROR avant 6 ans, mesure intégrée dans le calendrier de vaccination depuis 1998. Pour les enfants de 11-13 ans n'ayant pas été vaccinés une fois, un rattrapage peut être effectué plus tôt. Pour les enfants ayant été vaccinés avant l'âge d'un an, deux doses ultérieures de vaccin rougeole-oreillons-rubéole sont également recommandées.

Dans la région européenne, l'incidence de la rougeole est cyclique et atteint un pic tous les quatre ans (1993, 1997 et 2001) ; elle a toutefois fortement chuté

entre 1990 et 2003. En 2003, les 28 206 cas signalés représentent une incidence régionale de 3,2/100 000 habitants. Ce chiffre est en corrélation avec l'augmentation progressive de la couverture vaccinale antirougeoleuse déclarée entre 1990 et 2001 ; cependant, la couverture a légèrement baissé entre 2002 et 2003. Entre 1993 et 2003, 18 flambées ont été signalées dans la région, le nombre de cas dépassant 250 en 2003, étaient observés en Irlande, en Italie, en Suisse, en Allemagne, en France et dans certains nouveaux États indépendants. La mortalité par rougeole est sous-déclarée, mais 10 décès ont été enregistrés en 2002 et 2003, et 7 en 2004. Entre 2002 et 2004, la proportion de cas hospitalisés se situait entre 11 % et 18 % [85].

En 2004, les 52 pays de la région européenne appliquaient à l'échelle nationale un calendrier de vaccination systématique de deux doses de vaccin antirougeoleux, alors qu'ils n'étaient que 49 dans ce cas (96 %) en 2001. En 2004, 47 d'entre eux (90 %) utilisaient un vaccin à valence rubéole, et 45 (86 %) utilisaient un vaccin associé rougeole-rubéole-oreillons, 1 (1,9 %) se servait d'un vaccin rougeole-rubéole et un autre (1,9 %) un vaccin rougeole monovalent [85].

Dans le nouveau calendrier de vaccination 2008, tous les enfants âgés de 24 mois devraient avoir reçu deux doses du vaccin rougeole-rubéole-oreillons. La première dose est recommandée à l'âge de 12 mois et la seconde dose entre 13 et 24 mois. Cette seconde dose ne constitue pas un rappel mais un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti, pour un ou plusieurs des antigènes lors de la première vaccination.

L'année 2008 a été marquée en France par une très forte résurgence de la rougeole. Une quarantaine de cas déclarés en 2006 et 2007, près de 600 cas ont été notifiés en 2008. Un tiers des cas déclarés est âgé de plus de 15 ans. Des cas ont également été observés chez des nourrissons de 3 à 9 mois. Une fillette est décédée d'une encéphalite. Parmi les cas déclarés 88,5 % n'étaient pas vaccinés et 9 % n'avaient reçu qu'une dose.

En cas d'entrée en collectivité ou de voyage en zone de forte endémie, les enfants peuvent être vaccinés avec le vaccin trivalent dès l'âge de 9 mois ; dans ce cas une deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois.

TÉTANOS

Le tétanos reste une maladie grave que l'on ne devrait plus voir en France. Malgré une décroissance de l'inci-

dence du tétanos en France de 1993 à 1999, une réascension et une phase en plateau est observée au cours de ces dernières années. D'après Antona [10], 67 cas de tétanos ont été déclarés entre 2002 et 2004 respectivement 17, 23, et 20 pour les trois années. L'incidence des cas déclarée est de 0,28, 0,50, et 0,33 cas par million d'habitants. Comme les années précédentes ces trois années de surveillance montrent que le tétanos affecte principalement des personnes âgées (50, soit 75 %, ont 70 ans ou plus) et des femmes (43 soit 64 %). L'âge médian des personnes atteintes au cours des trois années est de 77 ans. Trois sujets avaient moins de 50 ans, dont un adolescent. L'incidence annuelle par sexe est respectivement de 0,29 cas par million d'habitants pour les femmes et de 0,27 pour les hommes en 2002, de 0,68 et 0,31 en 2003 et de 0,42 et 0,24 en 2004.

Tous les cas notifiés ont été hospitalisés en service de réanimation. Le statut vaccinal était connu pour 34 patients (51 %), dont trois auraient reçu une vaccination complète. L'évolution de la maladie est connue pour tous les patients. Parmi eux, 16 sont décédés : 4 en 2002, 5 en 2003 et 7 en 2004, soit une létalité de 24 %. Des séquelles ont été signalées chez 17 patients : difficultés motrices, amyotrophies, complications ostéo-articulaires et de décubitus.

La persistance des cas de tétanos est surtout liée à l'absence de l'entretien de l'immunité par les injections de rappel qui doivent être effectuées tous les dix ans. La couverture vaccinale diminue au fur et à mesure de l'élévation de l'âge ; chez les enfants elle est estimée à 98 % avant l'âge de deux ans et à 88 % après rappel, en revanche la couverture diminue progressivement de 94 % chez les hommes de moins de 20 ans à 48 % chez les 80 ans et plus, et chez les femmes, de 90 % à 30 %. Les différences observées entre les hommes et les femmes sont dues à la vaccination tétanique lors du service militaire [8].

La diminution de l'immunité avec l'âge et les occasions de jardinage plus fréquentes chez les retraités augmentent le risque de contamination tétanique. Par ailleurs, les rappels chez les adultes et les personnes âgées, indispensables tous les dix ans pour entretenir l'immunité ne sont pas effectués. Seule l'immunisation active garantit de façon absolue, une protection par contre le tétanos. Or cette vaccination, dont l'application est encore très faible, particulièrement chez les personnes âgées, est faite en France de façon irrationnelle qu'il faut absolument réviser, les obligations vaccinales ne concernant que les enfants âgés de moins de 18 mois, les militaires et certaines professions de santé.

DIPHTÉRIE

D'après l'OMS [105], au cours d'une grande épidémie de diphtérie qui a sévi en Europe et aux États-Unis dans les années 1880, les taux de létalité ont atteint 50 % dans certaines régions. Ces taux avaient chuté à environ 15 % en Europe au cours de la première guerre mondiale, principalement par suite de l'utilisation courante du traitement par l'antitoxine. Des épidémies de diphtérie ont également ravagé l'Europe au cours de la Seconde Guerre mondiale, provoquant un million de cas et 50 000 décès en 1943.

La régression de la diphtérie est actuellement observée dans tous les pays où la vaccination a été correctement appliquée.

En 1945, 45 541 cas de diphtérie ont été déclarés en France. Depuis lors, le nombre de cas a régulièrement diminué : 10 en 1984, 3 en 1985, 2 en 1987, et depuis 1989 jusqu'en 2001, aucun cas n'a été déclaré. Depuis lors, un cas importé a été déclaré en 2002 et un autre en 2004.

En France, la vaccination diphtérique a été rendue, obligatoire depuis la loi du 25 juin 1938, modifiée par la loi du 7 septembre 1948 qui précisait que les vaccinations antidiphtérique et antitétanique étaient obligatoires chez l'enfant entre 12 et 18 mois ; puis la loi du 12 août 1966 rend cette vaccination obligatoire avant l'âge de 18 mois.

Malgré une couverture vaccinale importante de 95 à 96 % chez les enfants, celle-ci reste insuffisante chez les adultes où elle est estimée à 37 % en France. Le pourcentage des adultes séronégatifs varie d'un pays européen à l'autre. Elle est de 23 % en Finlande, de 26 % au Danemark, de 38 % en Angleterre, 53 % en Pologne, et de 49 % en France.

En Angleterre, Maple et coll. [62] étudiant l'immunité diphtérique chez 1 000 donneurs de sang âgés entre 20 et 59 ans trouvent 37,6 % de séronégatifs. Par ailleurs, cette enquête a montré une diminution des sujets protégés en fonction de l'âge : 25, 2 % étaient âgés entre 20 et 29 ans et 52,8 % entre 50 et 59 ans.

Wirz et coll. [107] ont étudié le taux d'anticorps antidiphtérique en Italie chez 270 sujets âgés de 4 à 70 ans. L'étude des résultats a montré chez 27,8 % un taux inférieur à 0,01 UI/ml, dont 53,8 % dans le groupe d'âge 31–40 ans ; la moyenne géométrique du titre des anticorps les plus élevés a été observée chez les enfants âgés de 13–14 ans, et le plus faible dans le groupe d'âge 41–50 ans.

Vincent-Ballereau et coll. [102] trouvent dans leur étude un taux de protection certaine de 49,3 % et celui de son absence totale de 20,4 % ; 95 % des jeunes âgés de 15 à 24 ans sont protégés, moins de la moitié entre 40 et 65 ans et un tiers au-delà. La protection des femmes est inférieure à celle des hommes, elle est respectivement de 39 et 58 %.

Une épidémie de diphtérie est apparue en 1990 en Russie où 1 214 cas ont été déclarés. Depuis lors l'épidémie n'a cessé de prendre de l'ampleur [86]. Entre 1990 et 1998, plus de 150 000 cas ont été rapportés occasionnant 3 078 décès. Les cas déclarés ont atteint 58–68 % d'adultes avec deux pics de fréquences à 18–19 ans et 40–49 ans ; 6–8 % d'adolescents âgés de 14–17 ans et 27–32 % d'enfants âgés de moins de 4 ans [63].

L'épidémie s'est propagée dans les autres états indépendants où des cas ont été déclarés, ainsi que dans les pays limitrophes de ces états : la Turquie, la Bulgarie, la Pologne, la Finlande, l'Allemagne, et la Norvège et deux cas aux États-Unis après un séjour en ex-URSS.

Pour les voyageurs se rendant dans les pays endémiques.

Vaccination ou dernier rappel datant de moins de 5 ans : immunité estimée suffisante.

Vaccination datant de plus de 5 ans et moins de 10 ans : une injection de rappel d'un vaccin diphtérique à concentration faible Revaxis®, Repevax®, Boostrixtetra®.

Dernière vaccination datant de plus de 10 ans et moins de 20 ans : deux injections, à un mois d'intervalle, avec un vaccin sous-titrés (d) sont recommandées.

Pas de vaccination ou vaccination datant de plus de 20 ans : trois injections à un mois d'intervalle d'un vaccin sous-titrés (d) et une injection de rappel un an après sont recommandées.

TUBERCULOSE (BCG)

La tuberculose pose un problème capital dans le monde entier. D'après les estimations de l'OMS, un tiers de la population mondiale, soit deux milliards de personnes, est infecté par le bacille tuberculeux, 9 millions de nouveaux cas surviennent chaque année et trois millions de personnes meurent de tuberculose, 80 % des cas mondiaux surviennent dans 22 pays, où l'incidence varie entre 75 et 539 pour 100 000 habitants. [48, 76]. Plus de 95 % des personnes atteintes

vivent dans les pays en voie de développement, où l'infection est contractée durant l'enfance.

Le nombre de cas de tuberculose a augmenté dans les pays européens au cours des dix dernières années et la situation est particulièrement alarmante dans les pays d'Europe centrale et orientale, et les nouveaux États indépendants issus de l'ex-URSS.

Chez les sujets nouvellement infectés, le risque de présenter une tuberculose a été estimé à 8 % les deux premières années après l'infection. Le risque diminue au cours des années suivantes, à savoir que 15 % des cas de tuberculose sont extra-pulmonaires.

La plupart des nouveaux cas qui constituent les sources d'infection, sont dus à la contamination par des personnes atteintes de tuberculose pulmonaire. L'importance de la population infectée constitue le réservoir de contamination. Elle varie d'un pays à l'autre, allant d'environ 7 % aux États-Unis, à virtuellement, la totalité de la population adulte dans certains pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud.

En Europe à la fin des années 1980, on a observé un arrêt de la décroissance régulière de l'incidence de la tuberculose. Cette tendance était liée à la récession économique, la pauvreté, la malnutrition, le surpeuplement des prisons et le problème des sans-abri, à l'augmentation de la migration en provenance de pays de haute endémicité où la lutte contre la tuberculose n'est pas efficace, à l'augmentation des taux d'infection à VIH et le sida, qui se traduit par des taux élevés de tuberculose [76].

La tuberculose est une cause majeure de mortalité chez les sujets VIH positifs. Elle est responsable de 13 % environ des décès par sida dans le monde. En Afrique, le VIH est le principal déterminant de la hausse de l'incidence de la tuberculose observée ces dix dernières années.

En Europe les taux de déclaration les plus élevés sont observés en Europe de l'ouest, chez les personnes âgées de plus de 64 ans, 35-54 ans au centre et 25-34 ans à l'est. Dans les trois zones, les taux sont plus élevés chez les hommes. Les cas pulmonaires représentent 68 % des cas de tuberculose en Europe de l'ouest et 87 % en Europe centrale [52].

En 2002, 373 497 nouveaux cas de tuberculose ont été signalés dans la Région européenne de l'OMS, contre seulement 231 608 en 1991. Les 141 889 cas supplémentaires sont dus en grande partie à des augmenta-

tions des taux de tuberculose dans les nouveaux États indépendants [76].

En 2003, 67 000 Européens sont morts de la tuberculose, et 120 000 cas supplémentaires ont été diagnostiqués avec cette maladie par rapport à 1991 principalement dans la Communauté des États indépendants (CEI) et en Roumanie [37].

Après une recrudescence de la tuberculose en France entre 1991 et 1995 liée à l'émergence du VIH, le nombre annuel de nouveaux cas est stable depuis 1997, proche de 10 pour 100 000 habitants. Cependant on note une diminution de l'incidence de la tuberculose chez les nationaux (8,1 versus $6,2/10^5$), alors que l'incidence chez les personnes de nationalité étrangère augmente progressivement ($44,2$ versus $57,2/10^5$), par ailleurs il a été démontré que les situations de précarité et la dégradation des conditions économiques et sociales sont également en cause [24].

En 2004, 5 363 cas de tuberculose maladie ont été déclarés en France métropolitaine et 149 cas dans les départements d'outre-mer [33], contre respectivement 6 322 et 160 cas en 2002 [32]. L'Ile-de-France avait un taux d'incidence trois fois supérieur à la moyenne nationale hors Ile-de-France ($20,8/10^5$ versus $6,5/10^5$) et reste stable depuis 1997. Les deux départements ayant les incidences les plus élevées étaient Paris (742 cas : $34,9/10^5$) et la Seine-Saint-Denis 396 cas ($28,6/10^5$). Toutes les autres régions métropolitaines avaient des taux d'incidence inférieurs à $10,0/10^5$.

Les données rapportées pour l'année 2004 font état d'une diminution globale de l'incidence de la tuberculose en France avec un nombre de cas pouvant être estimé à 8 500 en tenant compte de la sous déclaration. On note une diminution continue de l'incidence parmi la population de nationalité française et une incidence qui reste très élevée parmi la population migrante.

Le taux d'incidence augmentait avec l'âge pour atteindre 20,7 cas pour 100 000 personnes de 75 ans et plus en France métropolitaine [33]. L'âge médian était de 42 ans et le taux d'incidence était maximal pour les personnes de 60 ans et plus en France métropolitaine (12,1 cas pour 100 000). Les incidences les plus faibles concernaient les enfants de 0-4 et 5-14 ans ($4,3/10^5$), 61 % des cas étaient de sexe masculin. Les incidences les plus faibles concernaient les enfants de 0-4 ans et 5-14 ans ($4,3/10^5$ et $2,5/10^5$ respectivement). Les cas de sexe masculin représentaient 62 % des cas 51.

En Ile-de-France, les sujets atteints étaient plus jeunes (âge médian : 36 ans) et 65,6 % des cas étaient de sexe masculin. L'incidence y atteignait 30,4 cas pour 100 000 personnes âgées de 25 à 39 ans versus 6,8/10⁵ pour l'ensemble de la France métropolitaine hors Ile-de-France.

La nationalité était renseignée pour 5 186 cas (94,1 %) ; les personnes de nationalité étrangère représentaient 47,0 % des cas de tuberculose déclarés 2 439/5 186 alors qu'elles constituaient moins de 6 % (7 % en 2001) de la population totale. [32].

En France-métropolitaine, le taux d'incidence était de 4,9 cas pour 100 000 personnes de nationalité française et de 73,6 cas pour 100 000 personnes de nationalité étrangère. Le taux d'incidence chez les jeunes de 15–24 ans et 25–39 ans de nationalité étrangère était très largement supérieur à celui observé chez les sujets de nationalité française du même âge (101,4/10⁵ vs 3,1/10⁵ et 107,2/10⁵ vs 4,1/10⁵ respectivement). Entre 1997 et 2004, Le taux annuel moyen de variation était de - 7 % chez les personnes de nationalité française et de + 8 % chez celles de nationalité étrangère. Pour les sujets de nationalité étrangère de 0–14 ans et de 15–24 ans l'augmentation était de + 22 % et + 16 % respectivement. Cependant, l'incidence globale parmi la population de nationalité étrangère était stable entre 2003 et 2004.

Les taux d'incidence les plus élevés chez les personnes de nationalité étrangère étaient observés en Ile-de-France (109,0/10⁵), et particulièrement à Paris avec un taux de (157,3/10⁵) parmi les sujets de 25 à 39 ans.

En Ile-de-France, l'incidence chez les personnes de nationalité étrangère âgées était de 156,7 cas pour 100 000 soit près de deux fois et demi celle observée au niveau national hors Ile-de-France dans cette population (67,0/10⁵).

Près de la moitié des cas pour lesquels le pays de naissance était connu étaient nés à l'étranger (48,3 %) : 18 % en Afrique subsaharienne, 13,5 % en Afrique du Nord, 6,9 % en Asie, et 5,5 % dans un autre pays européen et 4,3 % sur le continent américain. L'incidence de la tuberculose était de 5 pour 100 000 habitants parmi les personnes nées en France et de 41,8 pour 100 000 parmi les personnes nées à l'étranger, stable depuis 2002.

En 2005, 5 374 cas de tuberculose maladie ont été déclarés en France (France métropolitaine : 5 195 cas ; département d'outre mer : 179 cas). Le taux de déclaration était en France en 2005 de 8,9 cas pour 100 000

habitants. Le nombre de cas a baissé de 3 % entre 2004 et 2005, prolongeant la tendance observée depuis 2000. On note cependant une baisse plus marquée entre 2003 et 2004 (- 10 %) à l'exception de l'Ile-de-France et de la Guyane (taux respectivement de 19,7/100 000 et 44, 0/100 000) [11].

Les données épidémiologiques pour l'année 2006, font état d'une stabilisation de l'incidence de la tuberculose, avec une diminution de 1 % par rapport à l'année précédente. Par comparaison, la baisse sur la période 2000–2005 était de 4 % par an. La situation épidémiologique est comparable à celle des années précédentes et place la France comme un pays à faible incidence de tuberculose (8,5 cas pour 100 000 habitants). L'Ile-de-France a enregistré à elle seule, 37 % des cas déclarés (1970), soit une incidence de 17,3 pour 100 000. Les incidences les plus élevées ont été observées dans la Seine-Saint-Denis (32/100 000) et à Paris (20/100 000). Après l'Ile-de-France la Guyane a été le département le plus touché (27,3/100 000). Le risque était aussi plus élevé ainsi chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne et les personnes sans domicile fixe [11b].

La vaccination BCG est obligatoire dans 64 pays et officiellement recommandée dans 118 pays et territoires. Elle est appliquée environ, dans les trois quarts de la totalité des pays en développement.

Dans un grand nombre de pays, la vaccination BCG est pratiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons. Cette tendance à vacciner à la naissance s'est accentuée depuis l'introduction, en 1977, par l'OMS, du PEV.

Cette politique de vaccination a plusieurs avantages : les enfants sont vaccinés peu après leur naissance à un moment où le risque d'infection est encore faible et où ils bénéficient d'une protection contre les formes les plus graves de la tuberculose infantile : la miliaire et la méningite tuberculeuse qui restent très graves malgré la chimiothérapie.

Par ailleurs, de nombreux pays prévoient la revaccination BCG chez les enfants d'âge scolaire et à un âge plus avancé, essentiellement chez les personnes tuberculino-négatives.

Jusqu'en 2006, cette vaccination était obligatoire en France, pour tous les enfants avant l'âge de 6 ans et pour les enfants à l'entrée en collectivité y compris chez une assistante maternelle (réglementations de 1950 et 1965, modifiées le 5 septembre 1996 par le décret 96-775). Elle s'appliquait également à certaines catégories professionnelles, et les étudiants de ces professions.

Le comité technique des vaccinations et le conseil supérieur d'hygiène de France, sections des maladies transmissibles, ont recommandé, au moment de la mise en œuvre du programme national de lutte contre la tuberculose, *la suspension, chez l'enfant et l'adolescent, de l'obligation vaccinale par le vaccin BCG mentionnée dans les articles L. 3112-1 et R. 3112-1 A et B du Code de la santé publique.*

Le JO n° 165 du 19 juillet publie le décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG chez les enfants à risque élevé de tuberculose (se reporter à la liste dans le chapitre 4, Calendrier vaccinal 2008).

Quelles sont les perspectives d'évolution de la politique vaccinale BCG en France ?

D'après Lévy-Bruhl [58], deux scénarios alternatifs au statu quo ont été envisagés : l'abandon de toute vaccination et un ciblage de la vaccination BCG chez les enfants les plus à risque. Deux arguments militaient en faveur de l'examen de ce dernier scénario. D'une part, les données issues de la déclaration obligatoire de la tuberculose en France montrent une très forte hétérogénéité du risque de tuberculose selon la nationalité ou le pays de naissance. En 2003, chez les enfants de moins de 15 ans l'incidence de la maladie était dix fois supérieure chez les enfants de nationalité étrangère par rapport à celle de nationalité française. D'autre part, parmi les 25 pays de l'UE, seuls 9 pays ont maintenu une vaccination généralisée des nourrissons ou des enfants plus âgés.

Dans le premier cas, l'arrêt total de la vaccination BCG pourrait induire chaque année la survenue jusqu'à 800 cas additionnels de tuberculose et permettrait d'éviter 300 adénites suppurées et 12 bécégites généralisées par an dont 4 sont liées aux déficits immunitaires combinés sévères. Des résultats comparables ont été observés dans d'autres pays européens lors de l'arrêt de la vaccination où ils ont observé l'augmentation de l'incidence de la tuberculose surtout chez les enfants nés de parents étrangers.

Les résultats rapportés dans cette étude sont plutôt en faveur de la poursuite de la politique actuelle. Cependant, le maintien de la vaccination généralisée des enfants induirait la survenue chaque année, environ 300 adénites suppurées et une douzaine de BCGites disséminées ces derniers, survenant chez des enfants atteints de déficit immunitaire sévère. Une alternative consisterait en un ciblage de la vaccination BCG sur les enfants vivant dans un milieu à risque. Cette stratégie

permettrait d'éviter les trois quarts des cas de tuberculose actuellement évités par la vaccination généralisée. Cependant, l'impact réel d'une telle option vaccinale dépendra de la capacité à maintenir une couverture vaccinale élevée dans la seule population des enfants à risque [58].

D'après Guérin, le BCG est indiscutablement utile à la naissance dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée. Il évite aux enfants des formes graves et invalidantes de tuberculose. Son utilité est discutable dans les pays où la prévalence est faible. La France est entrain d'étudier la faisabilité et l'acceptabilité d'une vaccination ciblée vers les enfants les plus exposés. Quant à son utilisation chez les adolescents et les adultes elle est loin de faire l'unanimité.

La décision de l'unique producteur de vaccin BCG par multipuncture d'arrêter la production de ce produit, utilisé en France pour plus de 90 % des primo-vaccinations BCG. La voie intra-dermique constitue une technique d'administration délicate à laquelle la très grande majorité des médecins vaccinateurs français ne sont pas habitués. Elle induit de plus un taux plus élevé d'effets secondaires loco-régionaux que la multipuncture. Une diminution de la couverture vaccinale est également à craindre après 2005, une fois épuisés les stocks de BCG par multipuncture.

La couverture vaccinale en France du BCG, d'après Antona [9] est excellente (99 %), quelle que soit la génération enquêtée, la quasi-totalité des primo-vaccinations était effectuée par multipuncture.

L'efficacité du BCG par voie intra-dermique a été parfaitement démontrée par une série d'enquêtes de protection, rigoureusement menées, ainsi que par l'étude de plusieurs épidémies scolaires de tuberculose. L'étude effectuée par Aronson [12], entre 1936 et 1956 parmi les Indiens d'Amérique, âgés de 0 à 20 ans ; celle du British Medical Research Council [38, 64], sur plus de 48 000 écoliers avec une durée moyenne d'observation de 8,8 ans ; l'étude de Hyge au Danemark sur la morbidité tuberculeuse parmi les vaccinés et les non-vaccinés ainsi que l'étude de Gernez-Rieux [43], ont parfaitement démontré l'efficacité et l'innocuité du BCG. Les résultats de ces études montrent une efficacité estimée à 54 % pour les formes pulmonaires et à 85 % pour les autres formes de tuberculose, en particulier les méningites et les miliaires.

Une étude réalisée par Soysal et coll. [94], chez 979 enfants âgés de plus de 16 ans à Istambul en contact avec des adultes bacillifères a montré une efficacité non

seulement dans les formes graves de la tuberculose maladie mais aussi contre l'infection tuberculeuse.

D'après Tendam et coll. [98], la vaccination de nouveau-nés par le BCG a été suspendue en République Fédérale Allemande à la suite de réactions indésirables provoquées par un nouveau vaccin. De ce fait, l'incidence de la tuberculose a augmenté passant de 33 cas en 1974, dans le groupe d'âge 0–1 an, à 79 cas en 1976.

La publication des résultats de l'étude effectuée à Chingleput en Inde, où le BCG s'est montré apparemment inefficace, a causé une certaine inquiétude. Cette enquête révèle qu'après 8 ans de surveillance d'un groupe de 260 000 personnes vaccinées, le BCG n'apporte aucune protection par rapport à un groupe témoin. Il est vraisemblable que l'échec observé correspond à l'accumulation de circonstances exceptionnelles ; diverses hypothèses ont été avancées pour l'expliquer, telles que le taux élevé d'infections à mycobactéries atypiques masquant en partie l'action du BCG. Ce phénomène peut avoir joué un rôle dans l'échec indien mais ne peut, à lui seul, l'expliquer entièrement. Il est peut-être dû à une épidémiologie particulière de la tuberculose dans la population considérée. Il est à signaler, par ailleurs, que l'enquête indienne ne donne pas de renseignements valables sur le groupe concernant les enfants. Les examens radiographiques et la recherche du bacille de Koch ont été effectués uniquement chez les enfants âgés de plus de 4 ans. Ni les tuberculoses miliaires, ni les méningites tuberculeuses n'ont fait l'objet de recherche, ce qui nous amène à nous interroger sur la valeur de ces conclusions générales de l'enquête vis-à-vis des enfants.

Ces résultats défavorables ont conduit l'OMS à réunir, en 1980, un groupe scientifique sur la vaccination anti-tuberculeuse. Un groupe d'étude sur les principes de la vaccination par le BCG a été chargé d'examiner les questions soulevées par cet essai. En dépit de ces résultats, l'OMS recommande cette vaccination dans le cadre du programme élargi de vaccination dès la naissance.

Plus récemment, Colditz et coll. [36] ont effectué une méta-analyse pour quantifier l'efficacité du BCG sur la tuberculose, à partir de données de 14 essais prospectifs et 12 études cas-témoins. Ils concluent à un effet protecteur moyen de 50 % sur tous types d'infection tuberculeuse, et plus particulièrement de 78 % sur la tuberculose miliaire, 64 % sur la méningite tuberculeuse et 65 % sur la mortalité due au BK. Un effet protecteur comparable a été observé par Rodriguez et coll. lors d'une méta-analyse où ils observent un taux pro-

tecteur de 75 % contre la méningite tuberculeuse et 86 % contre les miliaires [89].

Des résultats comparables ont été observés par Cohn et coll. [35], qui trouvent respectivement 64 % et 86 % de protection contre les méningites et les miliaires tuberculeuses.

Fine et coll. [42], étudiant l'efficacité de différents vaccins vis-à-vis la tuberculose pulmonaire trouvent une protection de 0 à plus de 80 %. Les raisons invoquées pour expliquer cette variabilité pourraient concerner :

- les souches utilisées dans les différents vaccins ;
- les méthodes utilisées pour l'étude des résultats ;
- la prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses dans la population étudiée ;
- les niveaux d'exposition à la tuberculose ;
- la susceptibilité liée aux caractéristiques génétiques de la population.

Le BCG n'empêche pas l'infection tuberculeuse, mais diminue la dissémination de la maladie à partir des poumons. Il est actuellement admis que le BCG, administré tôt dans la vie confère une protection importante contre les méningites et les miliaires tuberculeuses chez les nourrissons et les jeunes enfants, avec une efficacité de 64–86 % [35, 36, 42, 94] ; et une efficacité estimée à 75 % pour les formes graves extra-pulmonaires de l'enfant et 50 % pour les formes pulmonaires.

Depuis la publication du décret de suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents, et de la circulaire d'application, la vaccination par le BCG ne peut plus être exigée en collectivité mais fait l'objet d'une recommandation pour les enfants à risque élevé de tuberculose (pour plus de détails voir le chapitre 4, Calendrier des vaccinations).

Un vaccin antituberculeux sous-unitaire MVA85A (MVA pour *modified vaccinia virus Ankara*), ayant pour objectif de renforcer l'effet protecteur du BCG est en cours d'étude actuellement au Royaume-Uni. L'antigène 85A mycobactérien est exprimé dans le virus de la vaccine Ankara modifié.

Un premier essai de phase 1 évaluée en Gambie du MVA85A a montré une forte réponse immune après une injection de rappel chez des personnes déjà vaccinées par le BCG induisant un taux élevé de cellules T antigène-spécifique sécrétant l'IFN-gamma. Ce vaccin pourrait être utilisé en rappel de BCG dans les pays en développement.

COQUELUCHE

D'après des estimations récentes de l'OMS, il y aurait eu environ 17,6 millions de cas de coqueluche dans le monde en 2003, dont 90 % dans les pays en développement, et environ 279 000 seraient morts de cette maladie. On estime, en outre, que cette même année, la vaccination coquelucheuse a permis d'éviter environ 38,3 millions de cas de coqueluche et 607 000 décès dans le monde [105].

Le vaccin coquelucheux associé aux anatoxines diphtérique et tétanique fait partie du Programme élargi de vaccination de l'OMS depuis sa conception en 1974. Depuis la fin des années 1980, environ 80 % des nourrissons dans le monde ont été vaccinés contre la coqueluche.

Toutes les statistiques des pays occidentaux montrent une décroissance régulière de la mortalité et de la morbidité coquelucheuse, ces trente dernières années. Cette évolution est la preuve de l'efficacité de la vaccination.

Dans les pays industrialisés, avant que les vaccins coquelucheux ne soient largement disponibles, l'incidence annuelle moyenne était de l'ordre de 150 à 200 cas pour 100 000. La vaccination à grande échelle pratiquée au cours des années 1950 à 1960 a conduit à une réduction considérable (plus de 90 %) de l'incidence de la coqueluche et de la mortalité due à cette maladie.

Il est à noter que le succès de la mise en œuvre de la vaccination coquelucheuse est dû essentiellement à son association avec d'autres vaccins, d'abord avec les anatoxines, le vaccin poliomyélique, puis avec l'*Haemophilus influenzae b*, et l'hépatite B.

L'efficacité de la vaccination a, par ailleurs, été démontrée en Angleterre où, à la suite d'une publication consacrée aux accidents de la vaccination, on a noté une régression spectaculaire des taux de vaccinations qui sont passés de 70 à 80 % pour les années 1965–1974 à environ 30 % en 1978. Cette régression de l'acceptation de la vaccination coquelucheuse a déterminé une augmentation de la coqueluche maladie entre 1977 et 1982 ; avec deux poussées importantes, la première en 1978–1979 et la seconde en 1981–1982. Les notifications reçues au cours du troisième trimestre de 1982 ont été plus nombreuses que pour n'importe quel trimestre depuis le printemps de 1957.

La durée de la protection conférée par la primo-vaccination de trois doses injectées aux nourrissons et par

une dose de rappel espacée d'au moins un an se situe entre 6 et 12 ans pour les deux types de vaccin à germes entiers ou acellulaire. Cette protection est similaire à celle résultant d'une infection naturelle, ou quelque peu plus courte.

Du fait de la perte de l'immunité, faute de rappels et faute de contact avec *Bordetella pertussis*, des cas de coqueluche atypiques ont été constatés chez les adultes dès 1976 aux États-Unis et récemment en France.

Dans les pays industrialisés, la coqueluche atteint maintenant les nourrissons très jeunes non vaccinés, souvent âgés de moins de 6 mois, et dans 80 % des cas les contamineurs sont des adultes vaccinés dans l'enfance ayant perdu leur immunité en l'absence de rappels naturels ou vaccinaux ; ces adultes pourraient jouer un rôle important dans la transmission de la maladie en contaminant les nourrissons non encore vaccinés. Cela suggère la nécessité d'une injection de rappel afin d'arrêter la transmission de la maladie chez les adolescents et les adultes.

En France, la surveillance épidémiologique est assurée depuis avril 1986 par le biais d'un réseau pédiatrique hospitalier, le réseau Renacoq, permettant un suivi des tendances épidémiologiques.

Bonmarin et coll. [17] rapportent les résultats de surveillance de 1996 à 1999. En 1999, 406 cas de coqueluche ont été diagnostiqués dans les hôpitaux du réseau. La diminution du nombre des malades enregistrés en 1998, n'a pas été confirmée en 1999. Parmi les 406 cas de coqueluche, 335 ont été documentés par une fiche et retenus par l'analyse, 212 (76 %) étaient âgés de moins d'un an et 112 (40 %) de moins de 3 mois. L'augmentation du pourcentage de nourrissons de moins d'un an notée en 1998 n'a pas été retrouvée en 1999 ; la distribution des âges rejoint celles observées en 1996 et 1997.

Parmi les 315 cas documentés d'après les carnets de santé, 178 (57 %) n'avaient reçu aucune injection de vaccin coqueluche, mais 96 (54 %), d'entre eux étaient âgés de moins de 3 mois, la vaccination était à jour pour 64 (20 %), plus de trois doses pour les 6–24 mois, plus de quatre doses pour les plus de 24 mois. La vaccination était incomplète pour 70 enfants (22 %), dont 43 (61 %), étaient âgés de moins de 6 mois, pour trois enfants le nombre de doses n'était pas connu.

En 2001, 1714 cas de suspicion de coqueluche ont été identifiés par le réseau Rénacoq [17], dont 190 ont été documentés par une fiche. Les jeunes nourrissons

représentent la majorité des cas documentés et leur proportion a très peu varié depuis 1996 ; 72 % étaient âgés de moins d'un an et 41 % de moins de trois mois.

La proportion des cas correctement vaccinés, tous âges confondus, est comparable à celle des années antérieures et l'augmentation de cette proportion chez les 2-5 ans observée depuis 1998 n'a pas été confirmée en 2001.

La contamination était principalement intra-familiale : un des parents (50 %) ou un membre de la fratrie (20 %). Plus rarement la contamination s'est faite en dehors du foyer. L'âge moyen du contaminateur est de 23 ans. Trop de cas surviennent chez des enfants ayant débuté tardivement la vaccination ; il est donc important que le début de la primo-vaccination ait lieu dès le 2^e mois [18].

En 2002, 180 cas de coqueluche ont été identifiés par le réseau Rénacoq [20], mais seulement 81 cas (45 %) ont été documentés par une fiche pédiatrique. Le nombre de notification le plus bas enregistré depuis 1996 dont 72 cas ont été confirmés chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois, soit un taux à 138/100 000, taux le plus enregistré qui variait auparavant entre 145/100 000 en 1996 et 450/100 000 en 2000. Parmi les 81 cas, 81 % ($n = 66$) étaient âgés de moins d'un an et 48 % ($n = 39$) de moins de 3 mois proportion la plus élevée depuis 1996.

Le statut vaccinal est connu chez 96 % ($n = 78$) des 81 cas documentés. Aucun des 17 enfants de moins de 2 mois n'avait reçu de vaccin coquelucheux. Chez les 31 enfants âgés de 2 mois à 4 mois 24 (77 %), n'avaient reçu aucune injection et 7 (23 %) avaient reçu une dose.

Des cas de coqueluche ont été retrouvés dans l'entourage de 49 % des patients ($n = 40$), la contamination était principalement intra-familiale, plus rarement la contamination s'est faite en dehors du foyer ; la moyenne d'âge des contaminateurs est de 21 ans.

En 2004, Le nombre de cas de coqueluche identifiés en France par les bactériologistes a augmenté par rapport aux deux années précédentes (269 cas) et rejoint les valeurs enregistrées en dehors des pics de 1997 et 2000. La proportion d'enfants de moins de 6 mois reste globalement constante autour de 60 %. En 2004, on comptait 138 cas chez les nourrissons de moins de 3 mois. L'estimation du taux national est de 266/100 000, ce taux d'incidence a doublé par rapport aux valeurs estimées en 2002 et 2003 [21].

Des cas de coqueluche ont été retrouvés dans l'entourage de 64 % des patients. Les enfants ont été essentiellement contaminés par un des parents. Parmi les 63 contaminateurs, l'âge connu pour 42 d'entre eux, est en moyenne de 28 ans, elle est plus élevée par rapport aux précédentes années, où elle se situait entre 19 et 24 ans, sans que la différence soit significative [21].

Lors d'une étude prospective, Gilberg et coll. [44] ont évalué la fréquence de l'infection à *Bordetella pertussis* chez des adultes vus en consultation de médecine générale pour une toux persistante inexpliquée. Sur 217 patients, 70 cas (32 %) de coqueluche ont été confirmés. Parmi ces cas, la durée médiane de la toux a été de 49 jours. Parmi les patients, 60 % ont rapporté une vaccination antérieure et 33 % ont signalé un épisode de coqueluche.

En conclusion cette étude a montré qu'en France, le taux de couverture vaccinale pour la coqueluche est très élevé à l'âge de 12 mois pour la primo-vaccination (96 % en 1998), 97 % en 2001 pour trois doses et 87 % pour trois doses et un rappel [9].

Plus récemment les enquêtes menées en 2002-2004 en milieu scolaire (10), montraient une couverture vaccinale satisfaisante avant l'âge de 6 ans (87 % à 92 %) et insuffisante à 15 ans, 57,4 % ont reçu 5 doses, mais seulement 40 % des élèves ont reçu la 5^e dose avant l'âge recommandé.

En Finlande, où la couverture vaccinale nationale atteint 98 %, l'incidence de la coqueluche dans la tranche d'âge 10-16 ans est passée de 30 cas/100 000 à 60 cas/100 000 pendant la période 1995-1999. Il est probable que l'augmentation simultanée de l'incidence de la coqueluche chez les jeunes nourrissons finlandais de 30 cas/100 000 à 150 cas/100 000 s'explique par la transmission de la maladie à partir des tranches d'âge supérieures. D'autres pays européens, l'Australie, le Canada, les Etats-Unis et le Japon signalent des observations similaires.

Ainsi l'incidence élevée de la coqueluche chez les adolescents et les adultes serait en faveur d'un rappel permettant de prévenir la propagation de la maladie à la famille et sa transmission aux nourrissons. Le développement d'une nouvelle combinaison vaccinale Repevax® contenant le vaccin diphtérique à dose réduite, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélite inactivée devrait permettre une vaccination de rappel des adolescents et des adultes. Ce vaccin administré chez 994 adolescents ou adultes n'ayant pas reçu les

valences concernées depuis au moins 5 ans s'est révélé bien toléré et immunogène.

D'après le calendrier de vaccination 2008 et l'avis du Haut Conseil de la santé publique le vaccin coquelucheux acellulaire est recommandé [15] (pour plus de détails, se reporter au chapitre 4) en primo-vaccination à l'âge de 2, 3 et 4 mois et le rappel à 16–18 mois avec le vaccin acellulaire.

Compte tenu de la recrudescence de cas de coqueluche observée chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel est recommandé, depuis 1998, entre l'âge de 11 et 13 et doit être aussi pratiqué avec un vaccin coquelucheux acellulaire, en même temps que le troisième rappel diphtérie, tétanos, poliomyélite.

La vaccination contre la coqueluche est également recommandée pour les professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux, c'est-à-dire :

- le personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois ;
- pour les étudiants des filières médicales ou paramédicales, il est recommandé de pratiquer cette vaccination à l'occasion d'un rappel décennal de DTP en utilisant un vaccin à quatre valences.

En cas de survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche, et en l'absence de vaccin coquelucheux monovalent, le délai entre la vaccination DTP précédente d'un adulte répondant aux indications du vaccin coquelucheux acellulaire selon les recommandations du CSHPF, peut être réduit de dix à deux ans.

En Europe, la coqueluche persiste en dépit de l'usage large de la vaccination, touchant les sujets qui ne sont pas immunisés. Comme en France, on assiste dans les autres pays européens à un changement de l'épidémiologie de la maladie. Dans plusieurs pays, des discussions sont en cours, pour modifier le calendrier vaccinal de la coqueluche, par l'introduction de rappels supplémentaires à différents âges, en fonction du pays.

GRIPPE

L'histoire de la grippe se confond avec celle des multiples épidémies. Hippocrate semble avoir connu la maladie qui au XIV^e siècle, reçoit le nom d'*influenzae*

de l'italien, *Influenzae di Fredo*. Mais c'est à Jussieu (1729) que revient la première description de la maladie. Voltaire en 1768, écrit : « la grippe en faisant le tour du monde, a passé par notre vieille Sibérie et s'est emparée un peu de ma vieille et chétive figure ».

Mais la première épidémie rattachable à la grippe date de 1889, puis c'est l'effroyable épidémie de grippe espagnole de 1918 qui a causé plus de 20 millions de morts en quelques mois.

La même année, Dujarric, démontre que la maladie est due à un ultra virus ; en 1939 Burnett à Melbourne réussit à cultiver le virus sur membrane chorio-allantoïde ; Magill en 1940 isole le virus B et Taylor le virus C en 1947.

Les dernières épidémies surviennent en 1957–1958, 1969–1970, 1975–1976 ; Puis l'épidémie de 1991–1992 qui a atteint 2,5 millions de français.

La grippe reste l'une des maladies infectieuses les plus graves tant par son retentissement socio-économique que par le nombre important de décès qu'elle occasionne.

Pendant l'hiver 1989–1990, la grippe a été directement responsable de 28 000 décès ; en France elle constitue, selon les années, la première ou la deuxième cause de mortalité. Dans la majorité des cas, ces décès touchent des personnes de plus de 65 ans. Par ailleurs, au cours des vingt dernières années, la grippe a provoqué 500 000 morts dans le monde chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Dans cette tranche d'âge elle reste la maladie infectieuse la plus fréquemment responsable d'hospitalisation et de mortalité [108].

Afin d'évaluer l'efficacité du vaccin grippal inactivé chez les personnes âgées de plus de 65 ans, Vu et coll. (102) ont observé lors d'une méta-analyse sélective une efficacité de 35 % vis-à-vis des syndromes grippaux, une réduction des hospitalisations de 33 % dues à des pneumonies et des gripes, de 47 % des décès après hospitalisation pour pneumonie et grippe, et de 50 % des décès dus à d'autres causes.

Le nombre d'hospitalisations, aux États-Unis, lors des épidémies survenant de 1969–1970 à 1993–1994 est estimé approximativement de 20 000 à plus de 300 000 par épidémie ; et pendant les 19 saisons de grippe (1972–1973 à 1994–1995) le taux des décès associés à la grippe est estimé de 30 à plus de 150 pour 100 000 personnes âgées de plus de 65 ans [29, 31, 92].

D'autres études ont démontré l'intérêt de la vaccination grippale chez les personnes âgées de plus de 70 ans, en observant une diminution de l'incidence clinique et sérologique des épisodes de grippe, et ont mis en évidence une corrélation entre vaccination contre la grippe et la diminution du risque d'hospitalisation ou de décès [45, 82].

Du fait de sa diffusion et de sa gravité potentielle, la grippe justifie une prophylaxie dont la meilleure est actuellement la vaccination, qui existe depuis plus de 30 ans et des améliorations sont intervenues, essentiellement dans la tolérance, du fait d'une meilleure purification.

Cette vaccination entraîne une réponse immunitaire spécifique aux souches virales contenues dans le vaccin, celles-ci étant choisies d'après leur virulence et leur diffusion durant les derniers mois. Ceci est indispensable car on s'aperçoit que lorsque le virus sauvage du même sous-type que celui de la souche vaccinale a subi un glissement antigénique, le niveau de l'immunité procuré par un vaccin non adapté est plus faible. Cette vaccination entraîne la formation d'anticorps antihémagglutinine qui neutralisent et inhibent l'infection, et d'anticorps antineuraminidases qui limitent la dissémination et l'excrétion virale et, de ce fait, diminuent la diffusion de la maladie.

Une surveillance régulière de la grippe est effectuée tous les ans par l'OMS afin d'avoir un vaccin adapté aux variations antigéniques du virus grippal. Les vaccins grippaux utilisés chaque année sont adaptés aux souches isolées lors d'épidémies qui se sont produites dans de nombreux pays. En fonction de considérations d'ordre épidémiologique des recommandations particulières s'appliquent à la composition du vaccin grippal pour l'hémisphère sud (mai-octobre), et pour l'hémisphère nord (novembre-avril).

La vaccination grippale entraîne une protection spécifique vis-à-vis des virus de la grippe et non vis-à-vis des autres agents infectieux à pathologie respiratoire dont le début clinique simule souvent une infection grippale. En dehors des épidémies grippales durant l'hiver, on note une circulation importante de ces agents respiratoires (essentiellement les paramyxovirus, les adénovirus, etc), dont le terme générique donné est grippe d'où confusion et suspicion sur la protection vaccinale.

La protection apportée par la vaccination n'est pas uniquement théorique, elle a été démontrée, en 1969–1970 quand la vaccination effectuée au cours d'une épidémie grippale a pu arrêter la morbidité, ou lorsqu'une sur-

veillance épidémiologique a pu démontrer la protection par la vaccination dans une population vaccinée ou plurivaccinée par rapport à des sujets non vaccinés. De plus une épidémie de grippe coûte cher à la société. En 1989, la grippe a été responsable de 7 388 hospitalisations ; plus de 16,8 millions de journées de travail perdues pour les actifs et de 7,5 millions de journées d'écoles pour les enfants. Le coût total pour la sécurité sociale s'élevait à 2,4 milliards de francs (365,8 millions d'euros), et pour la société, de 16,7 milliards (2,54 milliards d'euros) pour cette même année.

Chaque année le surcoût, en terme de dépense de l'assurance maladie, varie de 500 milliers à 1 million de francs (152 449 €), voire plus, selon l'intensité de la maladie.

D'après le GEIG, pendant l'hiver 2000–2001, la grippe a touché majoritairement des enfants et provoqué des formes peu sévères. Le coût direct moyen a varié de 200 francs selon l'âge de survenue et l'existence ou non d'une complication qui peut conduire à plusieurs actes (consultations ou visites) et à plusieurs ordonnances. Pendant la période 1996–2000, le coût moyen d'un cas de grippe variait de (30,60 €) à (101,36 €). Les cas les plus coûteux concernent les personnes présentant une grippe compliquée ou des personnes âgées de 65 ans et plus [5].

L'enquête GEIG/Open Rome a mis en évidence le fait que plus de la moitié des cas de grippe surviennent dans la population des 15-64 ans. Pendant l'hiver 2000–2001, les 3/4 des adultes actifs ayant un emploi, atteints par la grippe ont bénéficié d'un arrêt de travail de 5 jours en moyenne l'arrêt de travail est de 7,3 jours chez les fumeurs réguliers au lieu de 4,9 jours chez les autres grippés. Chez 23 % l'arrêt de travail pour grippe dépasse 10 jours chez les fumeurs réguliers, alors que cette proportion est inférieure à 4 % chez les non fumeurs ou fumeurs occasionnels [6].

L'expérience de l'Institut Pasteur de Lille, qui s'appuie sur 15 ans de pratique de la vaccination antigrippale dans les entreprises et administrations, permet d'affirmer que la maladie retentit sur l'organisation du travail lors d'une épidémie de grippe.

D'après Camus [26], s'il est difficile d'évaluer l'impact sur la production des absences au travail, en revanche, le coût des arrêts de travail pour l'Assurance Maladie varie en fonction de l'intensité des épidémies (457,34 millions d'euros) lors d'une épidémie intense, (84,9 millions d'euros) lors d'une épidémie faible).

L'efficacité de la vaccination antigrippale dépendrait beaucoup, au sein d'un groupe donné, de la proportion de sujets vaccinés par rapport à la population considérée.

Pour être efficace et limiter la diffusion virale dans les collectivités, il est indispensable d'atteindre une couverture vaccinale au moins égale à 60 % de la population. L'idéal serait donc de pratiquer une vaccination généralisée qui aurait l'avantage d'assurer une protection plus importante.

En France, le nombre de personnes vaccinées est en nette progression, passant respectivement en 1988 à 1991, de 11 % à 18 %. D'après l'enquête GEIG/Sofrès [5], la couverture vaccinale de la population générale (15 ans et plus), est estimé à 22 % en 2000, dont 3 % ont été vaccinés pour la première fois. Le remboursement du vaccin chez les personnes âgées de plus de 65 ans a eu un effet sur les taux de couverture vaccinale chez les 65-69 ans, qui est passé de 36 % à 57 %, et à 73 % chez les 75 ans et plus. En revanche, la couverture vaccinale de la population active reste stable à 11 %.

En 2006, 12 millions de personnes en France (24 %) ont été vaccinées contre la grippe. Les personnes âgées de plus de 65 ans constituent le groupe le mieux vacciné avec un taux de 68 %. Malgré les nouvelles recommandations concernant les asthmatiques, seulement 32 % d'entre eux ont été vaccinés dont 24 % de moins de 65 ans et 14 % de moins de 15 ans.

Un constat inquiétant, 81 % des professionnels de la santé ne se sont pas fait vacciner contre la grippe en 2001 et 65 % ne l'ont jamais été. Par ailleurs, il y a tout lieu de s'inquiéter de la trop faible couverture vaccinale des sujets atteints d'affections de longue durée : 44 % en 2001 contre 48 % en 2000.

D'après Olivier [71], le taux d'attaque de la grippe en France atteint 50 % des enfants d'âge scolaire (6-10 ans) supérieur à celui de l'adulte. La grippe peut être responsable d'infection respiratoire (IR) haute (30 à 40 %), des enfants jusqu'à la fin de l'adolescence ; d'IR basse chez 8 % des enfants de moins de deux ans et d'otite moyenne aiguë virale (30 %).

Aux États-Unis, la grippe atteint 10 à 20 % de la population contre 40 % des enfants. Le taux de couverture vaccinale est estimé en 1995 à 58 % chez les personnes âgées de 65 ou plus, elle est inférieure à 30 % chez les personnes à risques, et elle est sûrement moins élevée parmi les enfants à hauts risques [14]. Chaque année lors d'une épidémie de grippe, approximativement

114 000 personnes sont hospitalisées dont 75 % sont âgées de plus de 65 ans [31].

D'après le CDC [29], seulement 9 % à 10 % des enfants asthmatiques sont vaccinés contre la grippe. Pour les enfants âgés de plus de 6 mois, deux injections paraissent nécessaires pour assurer une protection, constituant une barrière à la vaccination généralisée des enfants.

La vaccination contre la grippe de 85 % des enfants scolarisés dans le Michigan (États-Unis) a diminué d'un tiers l'incidence de la maladie par rapport aux enfants scolarisés non vaccinés. Par ailleurs, une couverture vaccinale de 50 % à 70 % des enfants scolarisés permet de diminuer l'incidence de la grippe dans la population générale [59].

Le programme de vaccination d'enfants scolarisés a permis de prévenir environ 37 000 à 49 000 décès tous les ans, ou un décès pour chaque 420 enfants vaccinés. Par ailleurs, la vaccination des enfants a déterminé une protection et une diminution de la mortalité parmi les personnes âgées.

Enfin, un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique, peut accentuer le risque de syndrome de Reye ; dans ce cas une vaccination préventive contre la grippe est recommandée.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE B

Dans les premières années de la vie, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type *b* sont l'une des principales causes de méningites bactériennes, provoquant une mortalité dans au moins 5 % des cas malgré un traitement adéquat et des séquelles neurologiques importants dans 25 à 30 %, des cas [1], occasionnant parmi les survivants, des séquelles dans 8 à 14 % des cas. Le déficit auditif uni ou bilatéral constitue la séquelle la plus fréquente : 6 à 10 % [54]. Les troubles psycho-moteurs sont moins fréquents (4 %).

En Europe, selon le pays, les études réalisées ces dernières années montrent une incidence entre 11 et 27 cas pour 100 000 enfants âgés de moins de 5 ans. Une incidence plus élevée est retrouvée aux États-Unis. Elle est estimée de 19 à 68 /100 000 habitants par an, soit au total 100 000 cas et 1 000 décès.

Dans les trois premiers mois de la vie, les nourrissons sont protégés par les anticorps maternels, qui peuvent

disparaître, dès le troisième mois. C'est à partir de cet âge que le risque augmente.

Les méningites sont parmi les manifestations invasives à *Haemophilus influenzae* type b les plus fréquentes et les plus graves. Elles sont exceptionnelles dans la période néo-natale et rares après l'âge de trois ans. 75 à 80 % des cas s'observent avant l'âge de deux ans et 90 % entre un mois et 5 ans. Le pic d'incidence des épiglottites est plus tardif, entre 2 ans et demi et 4 ans.

La vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* type b, constitue actuellement le seul moyen de contrôle des infections invasives à Hib.

Une première génération de vaccin constituée seulement de polysaccharide capsulaire PRP thymo-indépendant a été dès 1977, largement testée en Finlande [60]. Ce vaccin ne s'est révélé immunogène que lorsqu'il est administré après l'âge de 18 mois.

C'est en 1980 que Schneerson et coll. [90] posaient le principe de la conjugaison, en établissant une liaison covalente, entre le PRP et un antigène protéique conférant ainsi des propriétés thymo-dépendantes au polysaccharide. D'emblée, les vaccins conjugués prouvèrent leur supériorité par une meilleure réponse primaire dès les premières semaines de la vie, par un effet de rappel, et surtout, par une immunogénicité dès le deuxième mois [34, 55, 79].

Plusieurs vaccins Hib conjugués sont actuellement disponibles en Europe et aux États-Unis. La protéine utilisée peut être la protéine diphtérique modifiée (PRP-D) ; un complexe protéique de la membrane externe des méningocoques B (PRP-OMP) ; un oligo-polysaccharide (CRM-197) provenant d'un mutant de la toxine diphtérique (PRP-CRM) ou la protéine tétanique (PRP-T). Ces vaccins se sont révélés immunogènes dès l'âge de deux mois. Le PRP-T, initialement développé par Claesson [34], entraîne les meilleures séroconversions.

Les résultats de plusieurs études ont montré que le vaccin PRP-T est bien toléré et immunogène. Il a été introduit dans le calendrier de vaccination en 1972, dès l'âge de deux mois en association avec les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, poliomyélitique, et contre l'hépatite B.

Un effondrement des infections invasives à Hib a été constaté dans les pays où la couverture vaccinale contre l'*Haemophilus* est élevée.

Plusieurs publications mettent l'accent sur la diminution de l'incidence, voire de la disparition des infections à Hib, depuis l'introduction de la vaccination dans les calendriers nationaux de vaccination chez le nourrisson dès l'âge de deux mois. Elles confirment aussi l'absence d'augmentation des méningites dues à d'autres sérotypes d'Hib. Enfin certaines études montrent un effet de la vaccination sur le portage nasopharyngé, déterminant un effet indirect de protection des enfants de moins de trois mois non vaccinés attesté par la tendance à la diminution du nombre des méningites chez ces sujets [1, 83, 104].

De 1991 à 1993, l'étude réalisée dans le Val-de-Marne a montré une diminution de l'incidence des infections à Hib après vaccination de 22 443 enfants, âgés de moins de 5 ans, diminution plus importante que celle prévue par la couverture vaccinale.

En France, l'introduction de la vaccination généralisée en 1992 a été facilitée par la disponibilité de vaccins combinés. L'incidence des méningites à *Haemophilus b* est passée de 0,82/100 000 habitants en 1991 à 0,10 pour 100 000 en 1997. Elle ne représente actuellement que 4 % des méningites de l'enfant de moins de 15 ans, dont 50 % sont diagnostiqués chez le nourrisson de moins de 6 mois et 11 % des méningites bactériennes des nourrissons de 1 à 5 mois [39].

En Finlande [40], où les vaccins conjugués contre l'*Haemophilus b* ont été administrés à tous les enfants âgés de 0 à 4 ans, depuis 1986-1987, le nombre de cas de méningites à Hib est passé de 30 cas en 1986 à zéro cas en 1991. Depuis lors, aucun cas n'a été notifié, et l'incidence de la méningite est passée de 43/100 000 en 1970 à 0/100 000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Aux États-Unis, depuis l'introduction de la vaccination contre l'Hib en 1988, l'incidence des infections invasives à Hib a diminué de 93 % parmi les enfants de moins de 5 ans. Par ailleurs, elle a déterminé de façon inattendue, une diminution de l'incidence de la maladie chez les enfants non vaccinés, due probablement à la diminution de la colonisation nasopharyngée du Hib [1, 27, 103].

En Suède, l'introduction de la vaccination Hib en 1992 a entraîné une diminution de 92 % des cas de méningites et de 83 % des bactériémies chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

En Hollande, un an après l'introduction de la vaccination par le PRP-T, en 1993, l'incidence des méningites à

Hib est passée de 22/100 000 à 0,3 pour 100 000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans [97, 99].

En Angleterre, la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae b*, a débuté en octobre 1992, une couverture vaccinale de 90 % des enfants âgés de moins de 5 ans a permis de diminuer l'incidence des méningites, passant de 10,4/100 000 avant vaccination à 0,6/100 000, un an après et, en même temps, il a été observé une diminution de l'incidence des infections invasives à Hib chez les enfants non vaccinés âgés de moins de 2 mois [22, 70].

En Allemagne, depuis l'introduction de la vaccination Hib en 1990, l'incidence des méningites à Hib est passée de 23/100 000 à 1,9/100 000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans, soit une diminution de 94 % des cas [51, 108].

En 1989, un programme national de vaccination contre l'Hib a débuté en Islande, avec un vaccin conjugué PRP-D chez les enfants âgés de 3 mois à 3 ans. L'incidence des méningites est passée de 43/100 000 entre 1974-1988 à zéro cas en 1989. Malgré l'absence de données concernant les porteurs d'Hib avant vaccination, il semble que 3 ans après vaccination contre l'hémophilus, les infections invasives à Hib ont presque disparu ainsi que le portage nasopharyngé chez les enfants [53].

En Scandinavie, au moins 470 cas de méningites et 770 infections invasives ont pu être prévenus tous les ans [81].

En Suisse, le taux d'infection à Hib reste élevé, estimé à 5,7/100 000 en 1993 chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Plus récemment Muhlemann et col. [70] rapportent une diminution de 80 % des épiglottites, trois ans après le début de la vaccination chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

D'après plusieurs études les vaccins conjugués ont un effet, non seulement sur l'incidence des méningites à Hib mais aussi sur le portage nasopharyngé (NP) [12, 27, 97, 99, 104]. D'autres auteurs ont rapporté des résultats comparables, Takala et coll. [96] étudiant le portage NP du Hib chez 725 enfants âgés de trois ans, trouvent 3,5 % de porteurs chez les 398 enfants non vaccinés contre 0 % chez les 327 enfants ayant reçu le vaccin Hib conjugué. La vaccination contre l'*Haemophilus b* permet, non seulement, de diminuer les infections invasives mais aussi de réduire la colonisation NP. En revanche, il n'a été observé aucune réduction des

porteurs NP du pneumocoque ou des autres sérotypes d'*Haemophilus b*.

Moehle-Boetani et coll. [65] ont étudié le portage oropharyngé d'Hib et le taux de vaccination chez les enfants âgés entre 2 et 5 ans, lors d'une enquête effectuée à l'aide d'un questionnaire adressé à 615 parents d'enfants. Un prélèvement NP a été effectué chez 597 de leurs enfants, mais seulement 584 d'entre eux ont été retenus pour l'enquête ; 441 (75 %) étaient vaccinés contre l'*Haemophilus b* ; 99 (17 %) ne l'étaient pas et pour 46 (7,8 %) d'entre eux on ne connaissait pas leurs antécédents vaccinaux. Ces derniers n'ont pas été inclus dans l'enquête. L'analyse des résultats a montré que 0,17 % des enfants étaient porteurs d'Hib, taux nettement inférieur par rapport aux résultats observés lors d'enquêtes antérieures chez des enfants n'ayant pas été vaccinés.

La survenue d'une méningite bactérienne à Hib, pneumocoque, méningocoque que l'on peut prévenir par la vaccination, chez un enfant, reste un événement redoutable, aussi bien en phase aiguë qu'à long terme, à cause des décès et des séquelles neurologiques et auditives qu'elles occasionnent.

PNEUMOCOQUE

En France, comme dans la plupart des pays du monde, l'infection pneumococcique constitue un problème de santé publique dont l'importance est sous-estimée, du fait de la difficulté de l'identification bactériologique des pneumocoques en pratique courante. Malgré la diminution de l'incidence de la maladie depuis l'ère des antibiotiques, celle-ci reste encore élevée, occasionnant aux deux âges de la vie une lourde mortalité.

Cent trente mille cas de pneumonies à pneumocoques surviennent chaque année en France, dont 30 % après 75 ans, la mortalité globale est de 3 à 10 %, le nombre total de décès est estimé de 6 000 à 13 000 par an.

Depuis la disparition des méningites à *Haemophilus b*, grâce à la généralisation de la vaccination contre l'Hib, le pneumocoque, et le méningocoque se partagent la responsabilité des méningites purulentes chez l'enfant de moins de deux ans.

En France, les méningites à pneumocoque atteignent 150 à 200 enfants de moins de 16 ans par an, dont 60 % surviennent entre 2 et 12 mois et respectivement,

87,3 %-58,1 % chez les enfants âgés de moins d'un an et de deux ans. Elles occasionnent une mortalité dans 8 % des cas, ainsi que des séquelles neurologiques et auditives dans 30 % des cas parmi les survivants.

De Benoits et coll. [39] estiment l'incidence des bactériémies à pneumocoques à environ 10/100 habitants par an et celles des méningites à 0,1/100 000. Les incidences de ces deux types d'affections augmentent avec l'âge. Elles se situent entre 10 et 20/100 000 dans la tranche d'âge 65–89 ans et plus de 70/100 000 à 85–89 ans.

Le vaccin pneumococcique 23 contient 25 µg de polysaccharides capsulaires de 23 sérotypes de pneumocoques. L'efficacité de ce vaccin varie en fonction de l'âge. Alors que la plupart des adultes répondent à la vaccination par une forte montée d'anticorps, les enfants de moins de 2 ans répondent mal à la vaccination.

Très peu d'études d'efficacité clinique ont été réalisées chez l'enfant. Les résultats publiés lors de différentes enquêtes, menées chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans sont contradictoires.

Dans leur étude, Shapiro et coll. [91] estiment l'efficacité globale du vaccin pneumo 23 à 47 %, chez les sujets immunodéprimés contre 53 % chez les sujets bien portants.

L'âge au moment de la vaccination d'après ces mêmes auteurs, constitue un facteur important. En effet, le taux de protection chez les vaccinés avant l'âge de 55 ans est respectivement de 93 %, 89 %, et 85 %, à moins de 3 ans, 3 à 5 ans et plus de 5 ans après vaccination, contre 46 %, 22 % et moins de 13 % chez ceux vaccinés après 85 ans.

Un vaccin heptavalent conjugué CRM–197 (mutant de la toxine diphtérique) : contenant sept sérotypes les plus résistants aux antibiotiques : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, et 23F, est actuellement disponible en France (Prévenar®). Les sérotypes inclus dans ce vaccin sont responsables de 90 % des infections invasives pneumococciques aux États-Unis et au Canada, et seulement 75 % des cas en Europe. Ils sont aussi responsables de 60 % des otites moyennes aiguës.

L'efficacité de ce vaccin a été démontrée aux États-Unis lors d'un essai clinique ayant inclus près de 40 000 nourrissons vaccinés soit avec le vaccin heptavalent, soit avec un vaccin témoin méningo C. Black et coll. [16] ont observé dans cette étude, une efficacité de 97 % vis-à-vis des sérotypes inclus dans le vaccin et de 87 % dans la prévention des pneumonies bactériémiques. La réduction du risque de pneumonie clinique

avec examen radiographique thoracique anormal est estimée à 33 % et celles des pneumonies cliniques avec présence d'un foyer radiologique à 73 %.

Heyneman et coll. [49] ont montré une réduction respective des infections invasives à pneumocoque de 87 %, 57 % et 62 % chez les enfants âgés de moins d'un an, de deux ans et de cinq ans, après l'introduction dans le programme de vaccination du vaccin pneumococcique heptavalent à l'âge de 2, 4, 6 mois et 12-15 mois ; en revanche, l'incidence des otites n'a pas diminué de façon significative.

En Finlande, Eskola et coll. [41], observent lors d'une étude randomisée, une réduction de 57 % des épisodes d'otites moyennes aiguës dues aux sérotypes inclus dans le vaccin, de 6 % du nombre de toutes otites confondues, et de 34 % du nombre des otites à pneumocoque confirmées par la culture. Dans une autre étude réalisée avec un vaccin heptavalent conjugué à la membrane externe du méningocoque Kilpi et coll. [56], trouvent des résultats comparables avec une réduction de 56 % des épisodes otitiques.

Adam et coll. [2] ont observés des otites chez 9,45 % des enfants vaccinés avec Prévenar® contre 14,44 % chez les enfants non vaccinés. D'après ces auteurs la différence est significative.

En France, la vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent est recommandée depuis octobre 2008 par l'HCSP à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, selon un schéma comportant deux injections à 2 mois d'intervalle aux âges de 2 et 4 mois et un rappel à l'âge de 12 mois [25, 46]. Le rappel peut être réalisé le même jour que la première dose du vaccin ROR en deux sites d'injections différents. Tandis que chez les prématurés et les nourrissons à haut risque le HCSP recommande un schéma en trois injections à un mois d'intervalle suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois.

Elle est également recommandée pour :

- les adultes et les enfants de plus de 5 ans ; la vaccination antipneumococcique avec le vaccin polysaccharidique 23 valent est recommandé tous les 5 ans pour les sujets atteints de certaines pathologies (sujets splénectomisés, drépanocytaires homozygotes, patients atteints de syndrome néphrotique, insuffisants respiratoires, patients alcooliques avec hépatopathie chronique, insuffisants cardiaques et les sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque). Cette vaccination doit être proposée lors de

leur admission dans des structures de soins ou d'hébergement aux sujets ci-dessus qui n'en auraient pas encore bénéficié.

- les enfants de 24 à 59 mois non vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infections invasives à pneumocoque :
 - asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
 - drépanocytose homozygote ;
 - infection VIH ;
 - déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique, un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
 - cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
 - pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ;
 - brèche cérébro-méningée ;
 - diabète ;
 - candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires.

Cette vaccination est recommandée selon le schéma suivant : deux doses de vaccin conjugué à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23 valents au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué.

En 2005, les données du réseau Epibac ont montré une diminution de l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans par rapport à la période pré vaccinale (1998-2002). La diminution observée était de 38 % pour les méningites à pneumocoque et de 29 % pour les infections bactériémiques à pneumocoque.

En 2006, l'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de deux ans est de même niveau que celle de l'année 2005. L'incidence des méningites à pneumocoque était de 6,0 cas / 100 000 enfants de moins de 2 ans en 2006 versus 5,4 cas / 100 000 enfants en 2005. L'incidence des infections bactériémiques à pneumocoque était de 17,5 cas / 100 000 enfants de moins de 2 ans en 2006 versus 17,1 cas / 100 000 enfants de moins de 2 ans en 2005. Cette stabilisation de l'incidence ne remet pas en cause l'impact positif de la vaccination pneumococcique.

L'analyse des sérotypes des souches de pneumocoques isolées en 2006 reçue par le Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) montre que cette stabilisation de l'incidence chez les enfants de moins de deux ans résulte d'une augmentation des cas dus à des souches de sérotype non vaccinal associée à une diminution des cas dus à des souches de sérotype vaccinal [56b].

L'application des proportions de sérotypes vaccinaux ou non vaccinaux (CNRP) aux données d'incidence (Epibac) montre que l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal a diminué de 54 %, tandis que l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype non vaccinal a augmenté de 56 % entre 2005 et 2006 chez les enfants de moins de deux ans.

Parmi les sérotypes non vaccinaux retrouvés dans les méningites et les infections bactériémiques chez les enfants de moins de 2 ans, deux sont prépondérants en 2006 : les sérotypes 7F et 19 A représentent près de 4 souches sur dix (37 %), alors qu'en 2001–2002 ils ne représentaient que 12 % des souches.

Chez les enfants plus âgés et les adultes, aucune tendance évolutive importante de l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoque n'apparaît depuis 2001, qu'il s'agisse de sérotypes vaccinaux ou non vaccinaux.

En 2006, la vaccination anti-pneumococcique par le vaccin conjugué heptavalent (PCV7) a été élargie à l'ensemble des enfants de moins de deux ans. L'impact de cette recommandation sur les cas d'infections invasives a permis d'éviter deux ans après son introduction près de 50 cas de méningites et 100 cas de bactériémies à pneumocoque en 2005.

Le vaccin heptavalent pneumococcique est remboursé par la sécurité sociale depuis janvier 2003, date de son inscription au calendrier vaccinal [25].

MÉNINGOCOQUE

Les infections à méningocoques constituent une cause importante de morbidité et de mortalité chez les enfants et les adultes. Il existe deux formes cliniques principales d'infection méningococcique. La forme la plus fréquente est la méningite cérébro-spinale ; plus rarement le méningocoque est responsable de chocs septiques foudroyants qui peuvent réaliser un purpura fulminans. Les infections invasives à méningocoque (IIM), atteignent principalement les enfants de moins de 5 ans dont 70 % avant 2 ans.

Tableau 18-2. Résultats d'efficacité en % de trois études cliniques randomisées de deux vaccins pneumococciques conjugués : PN-CRM197 ou PN-OMP concernant la prévention des otites de l'oreille moyenne (GIEBINK G S. *N Engl J Med* 2001, 345 : 1177-83).

RÉSULTATS	ÉTUDE PERMANENTE DE KAIZER	ÉTUDES FINLANDAISES	
	PN-CRM7	PN-CRM7	PN-OMPC
	% DE RÉDUCTION DE L'INCIDENCE		
Toutes otites	7,0	6	1,4
Otites fréquentes ¹	22,8	ND	ND
Aérateur tympanique	20,1	ND	ND
Otites pneumococciques	ND	34	25
Otites dues aux sérotypes inclus dans le vaccin	64,7 ²	57	56

1. Cinq épisodes en six mois ou six épisodes en un an.

2. Efficacité estimée chez 23 enfants ayant une culture positive pour les sérotypes pneumococciques inclus dans le vaccin.

L'incidence des IIM après avoir progressivement augmenté entre 1996 et 2003, puis baissé en 2004, a faiblement augmenté en 2005. Cette augmentation est essentiellement liée au sérogroupe B (16 % entre 2004 et 2005), alors qu'une diminution de l'incidence du sérogroupe C est observée depuis 2003.

En France, en 2005, 748 cas d'IIM ont été notifiés dont 741 en France métropolitaine et 7 dans les départements d'outre-mer ce qui correspond, à un taux d'incidence de 1,21 pour 100 000 habitants en FM ; 68 % des cas étaient âgés de moins de 20 ans. Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés chez les moins d'un an (19,6 pour 100 000), les 1-4 ans (5,2 pour 100 000) et les 14-19 ans (2,8 pour 100 000). Parmi les 631 IIM (84 % des cas), pour lesquelles le sérogroupe était connu, 66 % ($n = 418$) appartenaient groupe B, 25 % ($n = 159$) au groupe C, 5 % ($n = 33$) au groupe W135, les sérogroupe A, Y, et X totalisent 3 %. des cas [78]. En 2006, 716 IIM ont été notifiés dont 64 % étaient du sérogroupe B, 28 % du C, 3 % du W135, et 3 % du Y. Le nombre d'IIM C a augmenté de 10 % entre 2005 et 2006. L'incidence des IIM en 2007 est comparable à celles observées depuis 2004. Le sérogroupe B reste prépondérant et, après avoir augmenté en 2003-2005, son incidence est stable. En France, en 2007, 721 cas d'IIM ont été notifiés, 66 % appartenaient au sérogroupe B, 25 % au C, 4 % au W135 et Y.

L'augmentation des IIM de sérogroupe C a été observée depuis quelques années dans plusieurs pays européens, ce qui a conduit à introduire le nouveau vaccin méningococcique C conjugué (CRM-197), dans leur calendrier de vaccination de routine des nourrissons et à mener des actions de rattrapage chez les enfants plus âgés.

Différentes études ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de ce vaccin. Au Royaume-Uni, l'efficacité du

vaccin méningococcique conjugué C est estimée à 88 % chez les enfants âgés de 12-30 mois et à 96 % chez les 15-17 ans [88, 100]. Snape et coll. [93], étudiant la persistance des anticorps antiméningococcique C chez 94 enfants d'âge scolaire, 1 à 3 ans après vaccination ont montré la persistance des anticorps anti-C à un taux protecteur (moyenne géométrique 0,54 µcg/ml), en revanche, la majorité des enfants n'avait pas d'anticorps antibactéricide (taux inférieur à 1/8).

Début 2002, le vaccin méningococcique C conjugué a été utilisé dans le Puy-de-Dôme, puis au début de la même année dans 3 départements du Sud-Ouest pour faire baisser l'incidence élevée des IIM de sérogroupe C.

Une campagne de vaccination avec le vaccin méningococcique C a été mise en place du 16 janvier 2002 au 9 février 2002 dans une zone circonscrite du département du Puy de Dôme, chez les personnes de 2 mois à 20 ans et les personnes de 21 à 24 ans vivant en collectivité dans la zone, afin de limiter la circulation du méningocoque C à l'origine des cas déclarés. Un mois après la mise en route de ce programme de vaccination 60 000 jeunes ont été vaccinés.

ÉVOLUTION ET RECUL DE CERTAINES MALADIES INFECTIEUSES EN FONCTION DE LA COUVERTURE VACCINALE

L'éradication d'une maladie infectieuse et l'efficacité d'un programme de vaccination dépendent essentiellement de l'importance de la couverture vaccinale.

Au cours des dernières années, de nombreux pays en voie de développement (PVD) ont réussi à augmenter de façon spectaculaire leur couverture vaccinale.

D'après des estimations récentes de l'OMS, en 2003, il y aurait eu environ 17,6 millions de cas de coqueluche dans le monde, dont 90 % dans des pays en développement, et environ 279 000 personnes seraient mortes de cette maladie. On estime, en outre, que cette même année, la vaccination anticoquelucheuse a permis d'éviter environ 38,3 millions de cas de coqueluche et 607 000 décès dans le monde. Depuis la fin des années 1980, environ 80 % des nourrissons dans le monde ont été vaccinés contre la coqueluche.

Les efforts mondiaux d'éradication de la poliomyélite ont permis de réduire le nombre de cas de polio de 350 000 par an en 1988 à 1 267 en 2004. Six pays demeurent des zones d'endémie poliomyélitique et 6 autres sont le cadre d'un rétablissement de la transmission de la poliomyélite.

Partout dans le monde, la vaccination antirougeoleuse s'est révélée très efficace, permettant de prévenir, selon les estimations, 80 millions de cas et 4,5 millions de décès par an. Néanmoins, parce que la couverture vaccinale n'est pas uniformément élevée, la rougeole est encore à l'origine d'environ 30 millions de cas et 888 000 décès par an soit 40 % des 2 millions de décès que l'on estime provoqués chaque année par les maladies de l'enfance évitables par la vaccination [77].

Il est, par ailleurs, important de souligner qu'il est impossible de formuler des recommandations universelles en matière de vaccination. Chaque pays doit déterminer et adopter une politique d'immunisation en fonction du taux de morbidité et de mortalité des maladies que l'on peut prévenir par une vaccination, ainsi que des conditions socio-économiques et des moyens logistiques disponibles.

Les figures suivantes (18-1 à 18-12) donnent l'évolution et le recul de certaines maladies infectieuses après la mise en œuvre d'un programme de vaccination et son application à grande échelle.

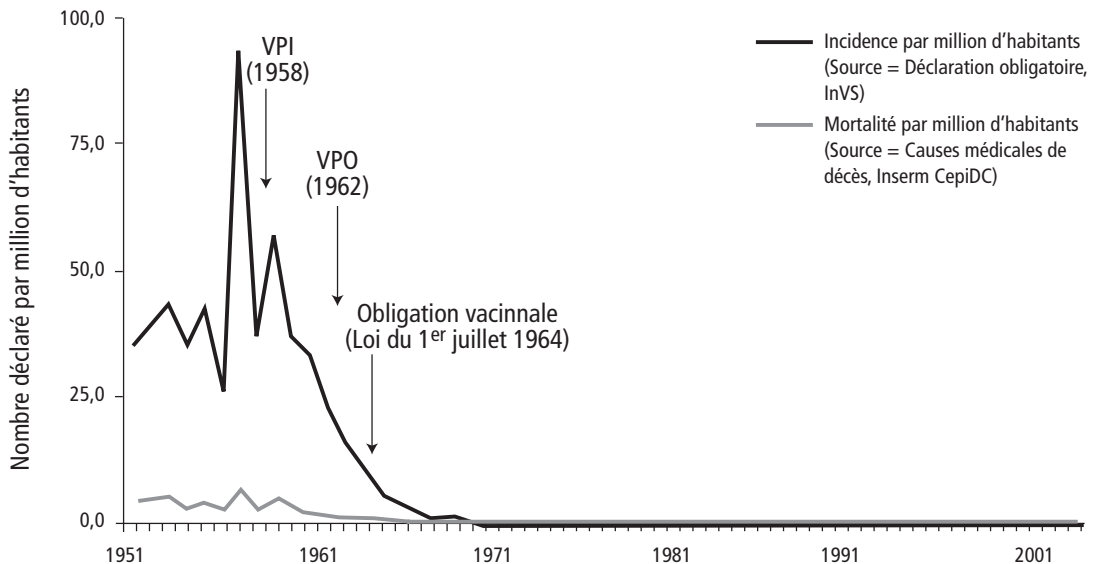


Fig. 18-1. La poliomyélite antérieure aiguë en France de 1951 à 2004 (BEH 2005, 39-40 : 198).

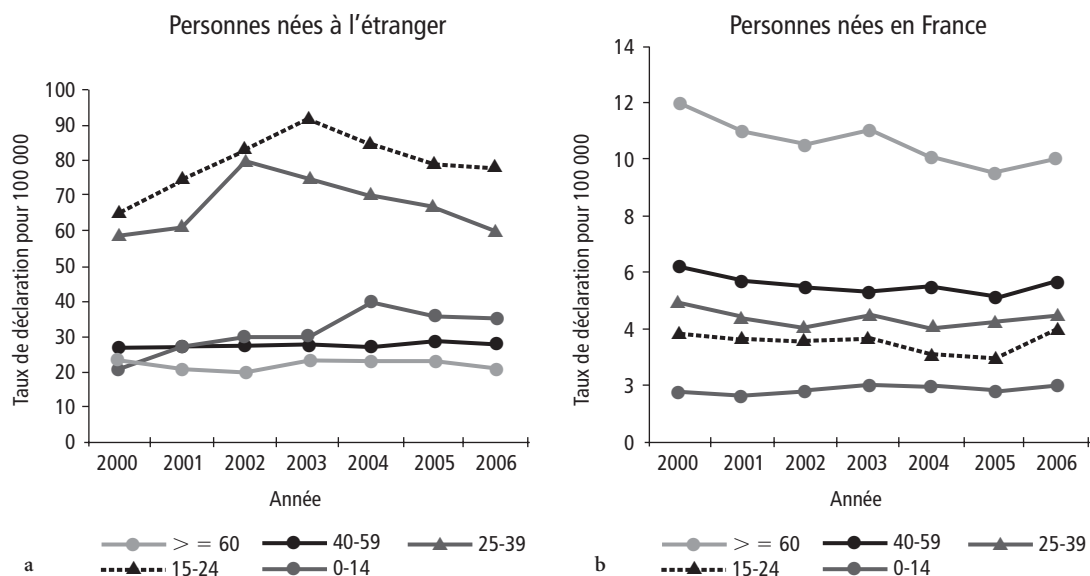


Fig. 18-2a et 18-2b. Taux de déclaration de tuberculose par groupes d'âges et lieux de naissance, France métropolitaine, 2000-2006 (BEH 2008, 10-11 : 70).

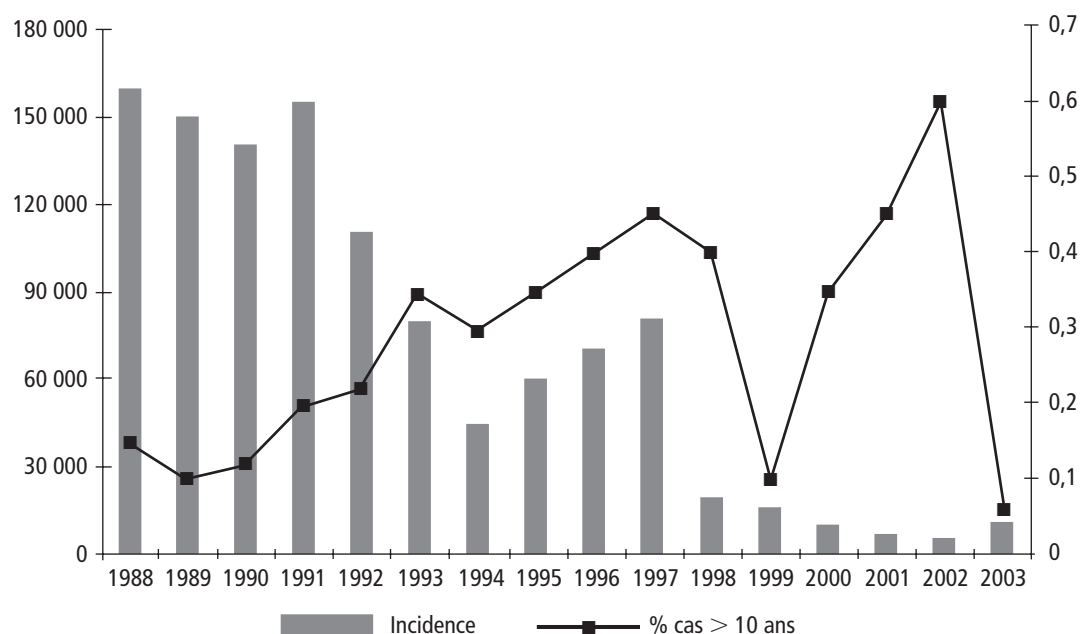


Fig. 18-3. Évolution de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus, 1988-2003 (Réseau sentinelles Inserm U 444).

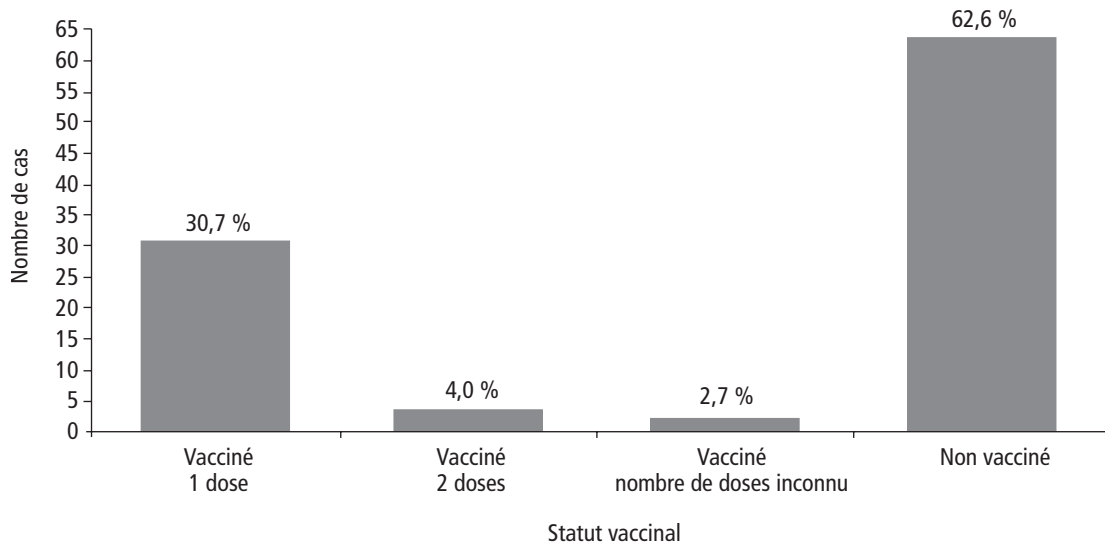


Fig. 18-4. Statut vaccinal des cas de rougeole déclarés en France, juillet 2005-juin 2007 (BEH 2007, 51-52 : 448).

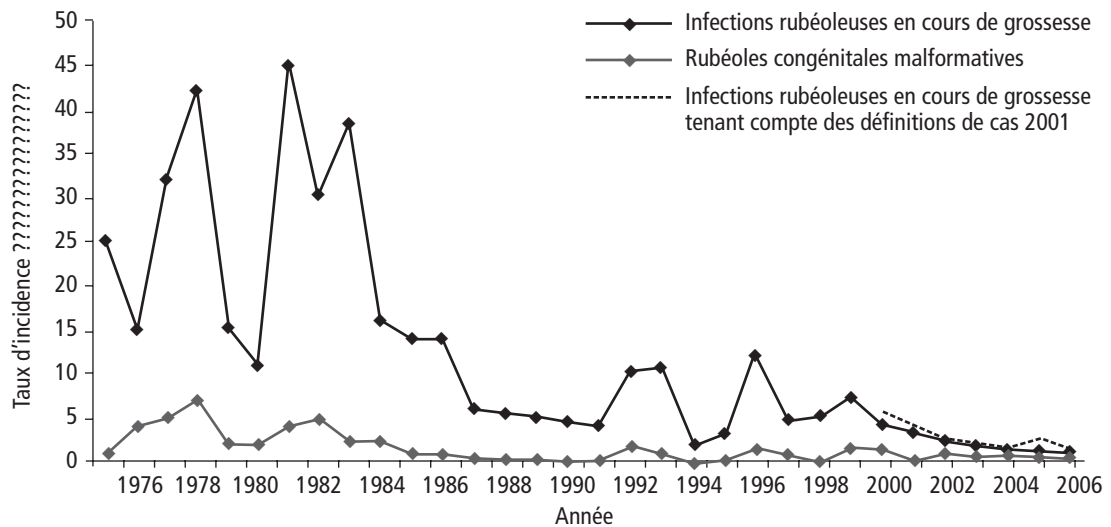


Fig. 18-5. Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives. France métropolitaine, 1976-2006. Réseau Rénarub (BEH 2008, 14-15 : 103).

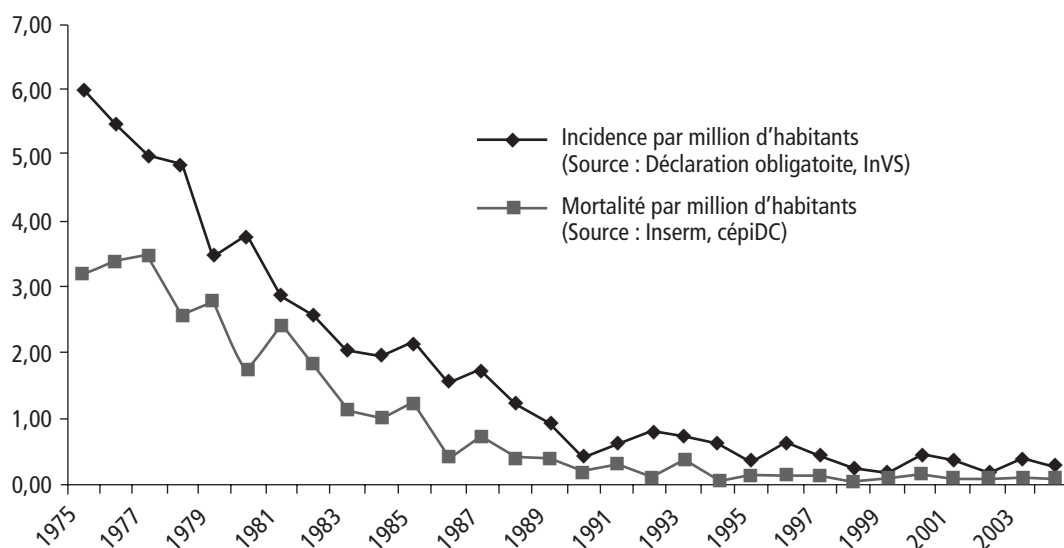


Fig. 18-6. Le tétanos en France de 1975 à 2004 : morbidité et mortalité (BEH 2007, 7 : 53-55).

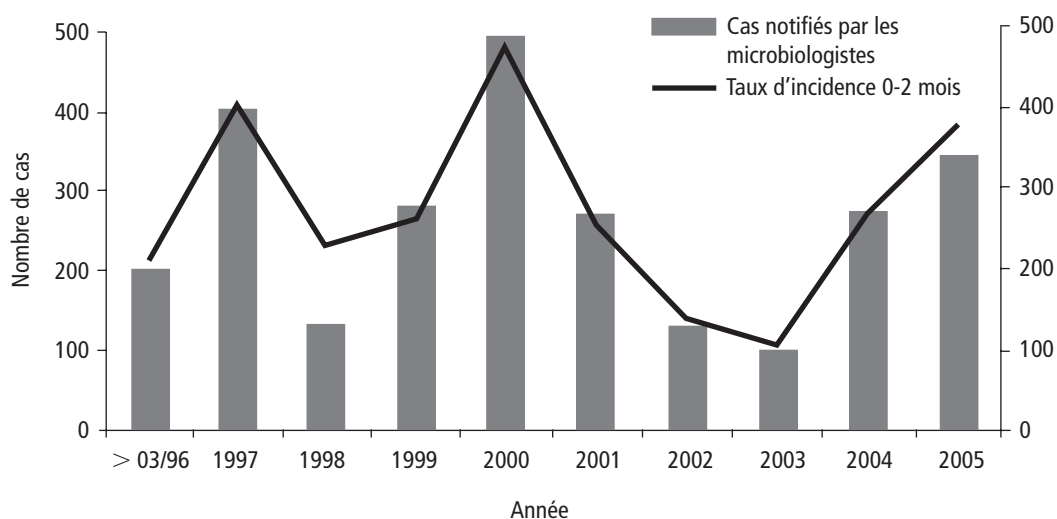


Fig. 18-7. La coqueluche dans les hôpitaux en France : résultats de 10 ans de surveillance (www.eurosurveillance.org).

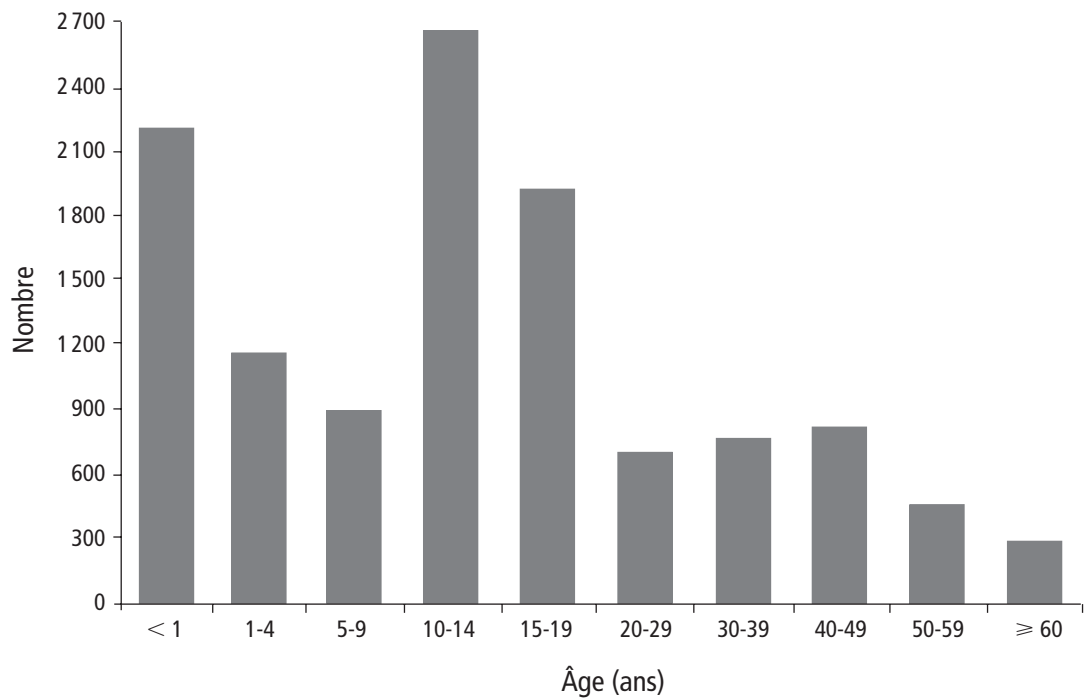


Fig. 18-8. Coqueluche. Nombre de cas par groupe d'âge aux Etats-Unis en 2003 (MMWR 22 avril 2005, 54 : 52-54).

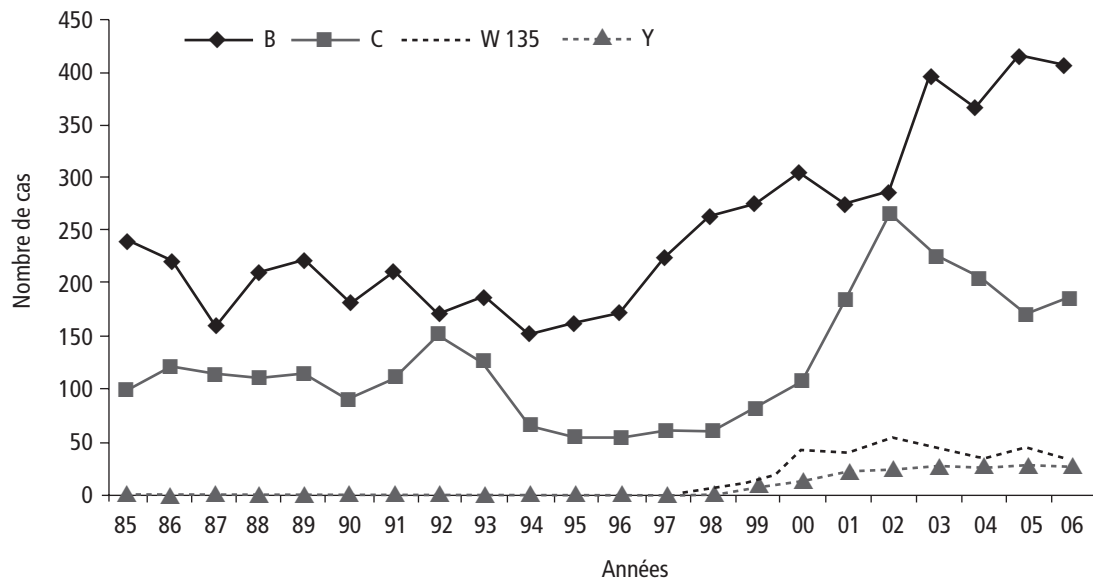


Fig. 18-9. Cas d'infections invasives à méningocoques de sérogroupes B, C, W135 et Y. France, 1985-2006 (BEH 2007, 51-8 : 428).

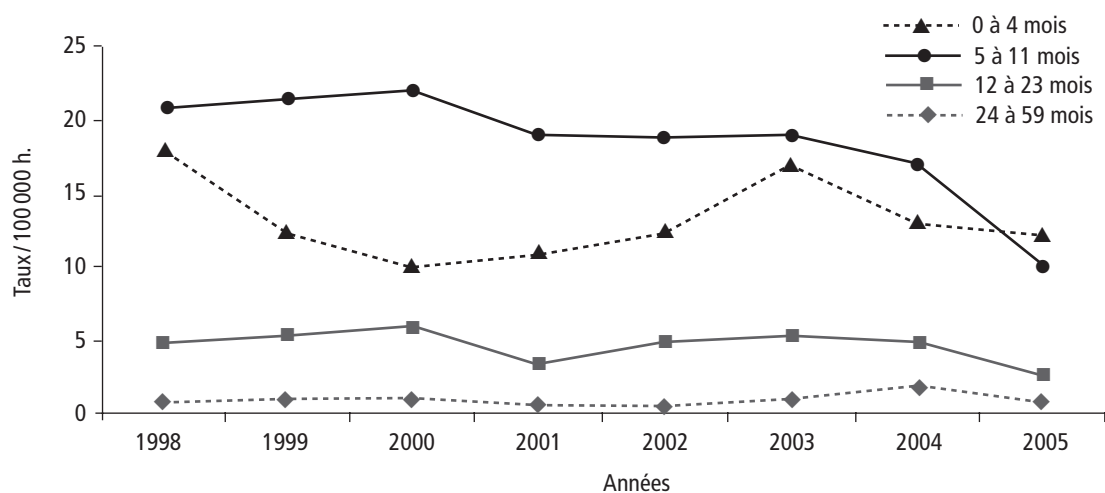


Fig. 18-10. Incidence des méningites à pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Epibac France, 1998-2005 (BEH 2007, 5-6 : 37-39).

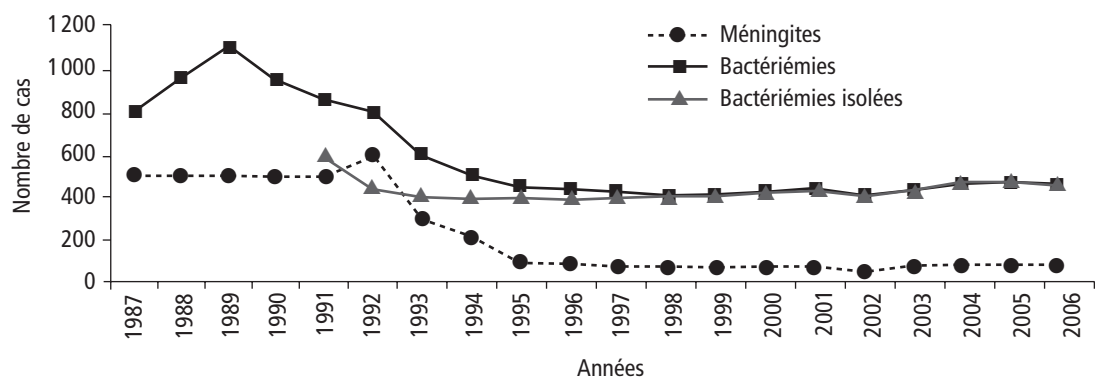


Fig. 18-11. Surveillance des infections invasives à *Haemophilus influenzae*. Réseau Epibac.

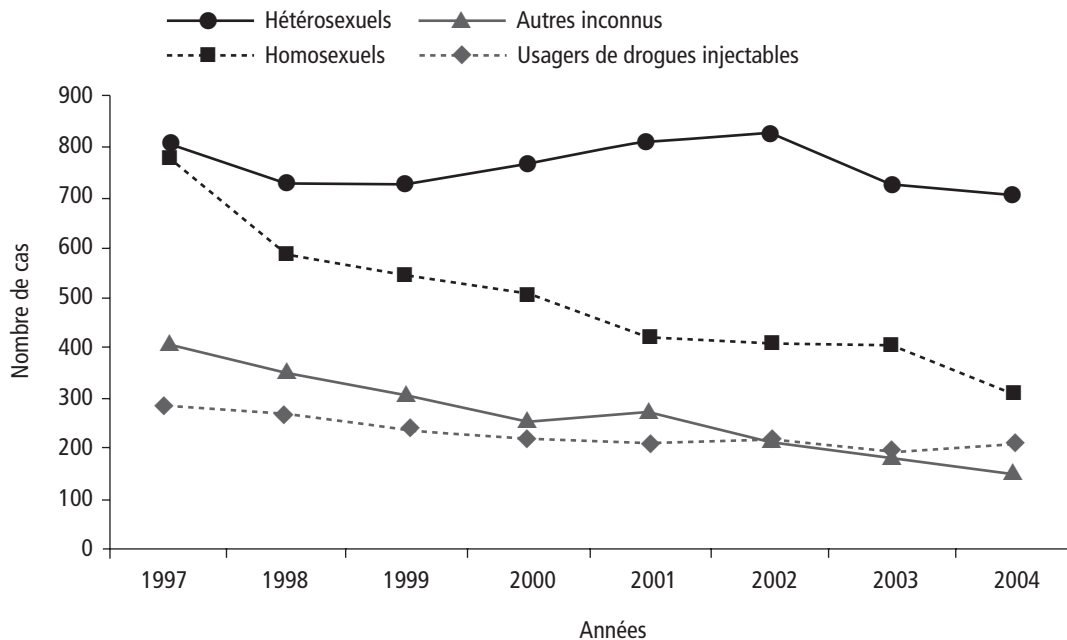


Fig. 18-12. Évolution du nombre de cas de Sida en France par mode de contamination et année de diagnostic (BEH 2005, 46-47 : 230-32).

Bibliographie

- [1] Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, *et al.* Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (HIB) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993 ; 269 : 221-6.
- [2] Adams D, Scholz H, Helmerking M. Incidence of acute otitis media and risk factors in children younger than 2 years of age : efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine (PCV). Proceedings of the 22nd annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases ; 2004 May 26-28 ; Tampere, Finland. [Abstract] p. 250.
- [3] Andrus JK, Strebel PM, De Quadros CA, Olive JM. Risk of vaccine associated paralytic poliomyelitis in Latin America 1989-91. *Bull WHO* 1995 ; 73 : 33-40.
- [4] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of poliomyelitis : recommendation for use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization. *Pediatrics* 1999 ; 104 : 1404-6.
- [5] L'impact médico-économique de la grippe (enquête GEIG-Open Rome) : principaux résultats. Paris : GEIG, Open Rome ; 2001.
- [6] La couverture vaccinale « grippe » des Français en 2001 (enquête GEIG-Sofrès Santé). Paris : GEIG, Sofrès Santé ; 2003.
- [7] Antona D, Guerin N. Couverture vaccinale rougeole-rubéole-oreillons en France en 1998 : première et deuxième doses. *Bull Épidemiol Hebd* 1999 ; 19 : 74-75.
- [8] Antona D, Bussière E, Guignon N. La couverture vaccinale en France en 2001. *Bull Épidemiol Hebd* 2003 ; 36 : 169-172.
- [9] Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl, *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 6 : 45-9.
- [10] Antona D. Le tétanos en France en 2002-2004. *Bull Épidemiol Hebd* 2006 ; 7 : 53-5.
- [11] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 11 : 85-9.
- [11b] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2006. *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 10-11 : 69-72.
- [12] Aronson JD, Aronson CF, Taylor HC. A twenty year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. *Arch Intern Med* 1958 ; 101 : 881-93.
- [13] Barbour ML. Conjugate vaccines and carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *Emerg Infect Dis* 1996 ; 2 : 176-82.
- [14] Barnett ED. Influenza immunization for children. *N Engl Med J* 1998 ; 338 : 1459-61.
- [15] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 février 2001. *Bull Épidemiol Hebd* 2001 ; 19 : 89-91.

- [16] Black S, Shinefield H, Fireman B, *et al.* Efficacy, Safety and Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 187-95.
- [17] Bonmarin I, Six C, Laurent E, *et al.* Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1999. Bilan de 4 années de surveillance. *Bull Épidemiol Hebd* 2001 ; 18 : 83-7.
- [18] Bonmarin I, Laurent E, Guiso N, *et al.* Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2001. *Bull Épidemiol Hebd* 2003 ; 44 : 213-4.
- [19] Bonmarin I, Parent Du Châtelet I, Levy-Bruhl D. La rougeole en France : impact épidémiologique d'une couverture vaccinale sub-optimale. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 16 : 61-62.
- [20] Bonmarin I, Laurent E, Guiso N, *et al.* Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2002. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 44 : 211-2.
- [21] Bonmarin I, Bouraoui L, Guiso N, *et al.* Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2004. *Bull Épidemiol Hebd* 2006 ; 17 : 113-5.
- [22] Booy R, Hodgson S, Carpentier L, *et al.* Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate PRP-T. *Lancet* 1994 ; 344 : 362-6.
- [23] Böthig B, Danes L, Dittmann S. Immunogenicity of oral poliomyelitis vaccines (OPV) against variants of wild poliovirus type 3. *Bull World Health Organ* 1990 ; 68, 597.
- [24] Caillhol J, Che D, Campese C, Decludt B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 28-29 : 121-5.
- [25] Calendrier Vaccinal 2008. Avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 16-17 : 129-38.
- [26] Camus D. *La vaccination antigrippale des actifs en entreprise : l'expérience lilloise*. Paris : GEIG ; 2003.
- [27] Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease, among United-States 1987-1997. *Morb Mort Wkly Rep* 1997 ; 46 [RR-8] : 1-24 et 1998 ; 47 : 993-8.
- [28] Centers for Disease Control and Prevention. Sequential IPV/OPV schedule on vaccination coverage levels. United-States 1997. *Morb Mort Wkly Rep* 1998 ; 47 : 1017-19.
- [29] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. *MMWR* 2001 ; 50 [RR-4].
- [30] Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward global eradication of poliomyelitis, 2002. *Morb Mort Wkly Rep* 2003 ; 52 : 366-9.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza : Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mort Wkly Rep* 2004 ; 53 : 1-40.
- [32] Che D, Campes E, Decludt B. Les cas déclarés de tuberculose en France en 2002. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 4 : 13-14.
- [33] Che D, Bitar D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2004. *BEH* 2006 ; 18 : 121-125.
- [34] Claesson BA, Trollfors B, Lagergard T. Clinical and immunologic responses to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b alone or conjugated to tetanus toxoid in 18-23 month old children. *J Pediatr* 1989 ; 112 : 695-702.
- [35] Cohn DL. Use of the bacille Calmette-Guérin vaccination for the prevention of tuberculosis. Renewed interest in an old vaccine. *Am J Med Sci* 1997 ; 313 : 372-3.
- [36] Colditz GA, Berkey CS, Wilson ME, *et al.* The efficacy of bacillus Calmette Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 29-35.
- [37] Communiqué de presse de l'OMS EURO. Copenhague, 24 mars 2005. <http://www.euro.who.int/eprise/main/who/mediacentre/pr/2005/20050331-1>.
- [38] D'Arcy Hart P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. *Br Med J* 1977 ; 2 : 293-5.
- [39] De Benoits AC. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *listéria monocytogènes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et B en France en 1997, évolution 1991-1997. *Bull Épidemiol Hebd* 1999 ; 15 : 57-9.
- [40] Eskola J, Peltola H, Käythy H. Finish efficacy trials of *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *J Infect Dis* 1992 ; 165 [Suppl. 1] : S 137-8.
- [41] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, *et al.* Finish otitis media study group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 403-9.
- [42] Fine PEM. Bacille Calmette-Guérin vaccines : A rough guide. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 11.
- [43] Gernez-Rieux C, Gervois M. Protection conférée par le BCG pendant les vingt années suivant la vaccination. *Bull World Health Organ* 1973 ; 48 : 139-54.
- [44] Gilberg S, Njamkepo E, Parent du Châtelet, *et al.* Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002 ; 186 : 415-8.
- [45] Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, *et al.* The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 518-27.
- [46] Direction Générale de la santé. Comité technique des vaccinations. *Guide des Vaccinations 2008*. Paris : INPES ; 2008.
- [47] Guérin N, Rey M. Poliomyélite : état des lieux en France en 2005. *Bull Épidemiol Hebd* 2005 ; 39-40 : 198-9.
- [48] Guérin N. Le BCG en France en 2006. *Antibiotique* 2006 ; 8 : 4.

- [48b] Guthmann JP, Fonteneau L, Antona D, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale DTP chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et Protection Sociale, 2002. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 51-52 : 425-37.
- [49] Heyneman V, Erramouspe J. Conjugate heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 : 1403-13.
- [50] Houssin D, Brückner G. Rougeole : déclaration obligatoire et nouvelles mesures vaccinales. *Bull Épidemiol Hebd* 2005 ; 41-42 : 205.
- [51] Isemberg H. *Haemophilus* Erkan Kungen der neme impfstoff (Hib Vaccinol). *Pediatr Prax Klin* 1990 ; 12 : 628-34.
- [52] Infuso A, Antoine D, Barbosa P. Surveillance européenne de la tuberculose en 1999 et tendances récentes. *Bull Épidemiol Hebd* 2002 ; 16-17 : 66-67.
- [53] Jonsdottir KE, Hansen H, Gudbjornsdottir H, et al. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* b (Hib) disease in Iceland from 1974 and impact of vaccination program launched in 1989. *Act Med Resp* 1994 ; 53 (Suppl. 2) : 619-21.
- [54] Kaplan J, Catlin F, Weaver T, et al. Onset on hearing loss in children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1984 ; 73 : 575-8.
- [55] Käyhty H, Eskola J, Peltola H et al. High antibody responses to booster doses of either *Haemophilus influenzae* capsular polysaccharide or conjugate vaccine after primary immunization with conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1992 ; 155 : 165-6.
- [56] Kilpi T, Palmu A, Leinonen M, et al. Efficacy of a seven valent pneumococcal conjugate vaccine (PncOMPC) against serotype-specific otitis media (AOM) caused by *Streptococcus pneumoniae* (PNC). 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000 September 17-20 ; Toronto, Canada. *National Public Health Institute* 2000 ; 40 : 245.
- [56b] Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact des recommandations de vaccination antipneumococcique par le vaccin conjugué heptavalent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de deux ans. Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr>
- [57] Levy-Bruhl D, Maccario S, Richardson S, Guerin N. Modélisation de la rougeole et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination rougeole-oreillons-rubéole. *Bull Épidemiol Hebd* 1997 ; 29 : 133-5.
- [58] Lévy-Bruhl D. Perspective d'évolution de la politique vaccinale BCG en France. *BEH* 2005 ; 17-18 : 83-84.
- [59] Longini IM, Halloran ME, Nizam A, et al. Estimation of the efficacy of live attenuated influenza vaccine from a two year-multicenter vaccine trial implication for influenza. *Vaccine* 2000 ; 18 : 1902-9.
- [60] Makela PH, Peltola J, Käyhty H. Polysaccharide vaccine of group A, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b. Field trial in Finland. *J Infect Dis* 1997 ; 136 : S 43-S50.
- [61] Malvy D, Drucker J. Elimination of poliomyelitis in France : epidemiology and vaccine status. *Public Health Rev* 1993-94 ; 21 : 41-9.
- [62] Maple P, Efstration A, Georges RC, et al. Diphtheria immunity in United Kingdom blood donors. *Lancet* 1995 ; 345 : 963-5.
- [63] Markina NA, Maksimova NM, Vitek LR et al. Diphtheria in the Russian Federation in the 1990s. *J Infect Dis* 2000 ; 181 [Suppl. 1] : S 27-34.
- [64] Medical Research Council. Fourth report to the MRC by its tuberculosis vaccines clinical trial committee. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in the adolescents and adult life. *Bull World Health Organ* 1972 ; 46 : 371-85.
- [65] Mœhle-Boetani JC, Ajello J, Brenemane E, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus* type b vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1993 ; 12 : 589-93.
- [66] Morbidity Mortality Weekly Report. Measles 1994 in United States (ACIP). *Morb Mort Wkly Rep* 1995 ; 44 : 486-7.
- [67] Morbidity Mortality Weekly Report. Measles Prevention Recommendations of the Immunization practices (ACIP). *Morb Mort Wkly Rep* 1989 ; 38 : 59.
- [68] Morbidity Mortality Weekly Report. Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission. *Morb Mort Wkly Rep* 2001 ; 50 : 222-4.
- [69] Morbidity Mortality Weekly Report. Preventing pneumococcal disease among infants and young children : recommendations of the ACIP. *Morb Mort Wkly Rep* 2000 ; 49 [RR-9] : 1-35.
- [70] Mühleman K, Alexander ER, Pepe M, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease and epiglottitis among Swiss children from 1980 to 1993: evidence for heard immunity among older age groups. *Scand J Infect Dis* 1996 ; 28 : 265-8.
- [71] Olivier C. Intérêt individuel de la vaccination antigrippale de l'enfant. 14^e Rencontres européennes sur la grippe et sa prévention. Cannes : Abstract GEIG ; 2001.
- [72] Organisation mondiale de la santé. Proclamation de l'éradication de la variole dans le monde. *Rel Épidemiol Hebd* 1980 ; 55 : 148.
- [73] Organisation mondiale de la santé. Incidence de la poliomyélite, 2003-2004. *Relev Épidemiol Hebd* ; 2004 : 79 : 414-416.
- [74] Organisation mondiale de la santé. Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, plan stratégique 2004-2008. *Relev Épidemiol Hebd* 2004 ; 79 : 53-54.
- [75] Organisation mondiale de la santé. Surveillance de l'incidence de la poliomyélite 2005-2006. *Relev Épidemiol Hebd* 2007 ; 82 : 203-5.
- [76] Organisation mondiale de la santé. La tuberculose dans la région européenne de l'OMS : un problème préoccupant. Copenhague : Aide-mémoire EURO/01/04 ; mars 2004.

- [77] Organisation mondiale de la santé. Stratégies visant à réduire la mortalité par rougeole dans le monde. *Relev Épidemiol Hebd* 2000 ; 75 : 411-16.
- [78] Parent du Châtelet I, Taha MK. Les infections invasives à méningocoques en France en 2005. *Bull Épidemiol Hebd* 2006 ; 49 : 383-387.
- [79] Parke JC, Schneerson R, Reiner C, *et al.* Clinical and immunologic responses to *Haemophilus influenzae* type b - *tetanus toxoid* conjugate in infants injected at 3, 5, 7 and 18 months of age. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 184-90.
- [80] Patriarca PA, Wright PF, John JJ, *et al.* Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 : 926-39.
- [81] Peltola H, Avistland P, Hansen KG, *et al.* Perspective a five-country analysis of the impact of four different Hib conjugate vaccine and vaccination strategies in Scandinavia. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 223-9.
- [82] Puig-Barbera J, Marquez-Calderon S, Masaliver-Forès A, *et al.* Reduction in hospital admission for pneumonia in non institutionalized elderly people as a result of influenza vaccination : a case control study in Spain. *J Epidemiol Community Health* 1997 ; 51 : 526-30.
- [83] Reinert P, Leroux MC, Boucher J. Eradication des méningites à *Haemophilus influenzae* b dans le département du Val-de-Marne. Questions d'actualité concernant le vaccin conjugué. *Med Mal Infect* 1997 ; 27 : 505-6.
- [84] Relevé épidémiologique hebdomadaire. Programme élargi de vaccinations. Réunion sur les progrès d'élimination de la rougeole et recommandations. *Relev Épidemiol Hebd* 1996 ; 71 : 305-8.
- [85] Relevé épidémiologique hebdomadaire. Progrès vers l'élimination de la rougeole et la prévention de la rubéole congénitale dans la région européenne, 1990-2004. *Relev Épidemiol Hebd* 2005 ; 80 : 66-71.
- [86] Relevé épidémiologique hebdomadaire. Update, Diphtheria epidemic in the newly independent states of the former USSR (January 1995-March 1996). *Relev Épidém Hebd* 1996 ; 71 : 245.
- [87] Relevé épidémiologique hebdomadaire. Réduction de la mortalité par rougeole dans le monde : progrès en 1999-2004. *Relev Épidemiol hebdomadaire* 2006 ; 81 : 90-95.
- [88] Rennels MB, Edwards KM, Dennehy PH, *et al.* Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugate to CRM 197 in United-States infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 20 : 153-59.
- [89] Rodrigues LC, Diwan CK, Wheeler JC. Protective effect of BCG against tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis, a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993 ; 22 : 1154.
- [90] Schneerson R, Barrera O, Sutton A, *et al.* Preparation, characterization and Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide protein conjugate. *J Exp Med* 1980 ; 152 : 361-76.
- [91] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, *et al.* The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1453-60.
- [92] Simosen L, Fukuda K, Schonberger LB, *et al.* Impact of influenza epidemics on hospitalisation. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 831-7.
- [93] Snape MD, Kelly DE, Green B, *et al.* Are they still protected ? Lack of serum bactericidal activity in preschool children 2 years after a single meningococcal conjugate vaccination. 22nd annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases ; 2004 May 26-28 ; Tampere, Finland. Abstract 305 : 153.
- [94] Soysal A, Millington KA, Bakir M. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact : a prospective community-based study. *Lancet* 2005 ; 336 : 1443-51.
- [95] Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, *et al.* Epidemiology of poliomyelitis in United States one decade after the last reported case of disease Indigenous wild virus-associated. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 568-79.
- [96] Takala AK, Eskola J, Leinonen M, *et al.* Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *Journ Infect Dis* 1991 ; 164 : 982-86.
- [97] Tear E, White J, Begg NT. Efficacy of Hib vaccine. *Lancet* 1994 ; 344 : 828-9.
- [98] Tendani HG, Toman K, Hitze KL. Present knowledge of immunization. *Bull WHO* 1976 ; 54 : 255.
- [99] Van Alphen L, Spanjaard L, Van Derende A. Predicted disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Netherlands. *Lancet* 1994 ; 344 : 195.
- [100] Vernon J, McLennan J, Buttery J, *et al.* Safety and Immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine and administered as a primary or booster vaccination to healthy four year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 2 : 747-53.
- [101] Vincent-Ballereau F, Shrive I, Fish A, *et al.* Immunité antidiphthérique d'après la population française adulte. *Bull Épidemiol Hebd* 1995 ; 4 : 65-66.
- [102] Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002 ; 20 : 1831-36.
- [103] Wenger JD. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* b disease and impact of *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccines in United-Canada. *Pediatr Infect Dis* 1998 ; 17 : S132-S176.
- [104] World Health Organization. Pertussis vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2005 ; 80 : 31-7.
- [105] World Health Organization. Diphtheria vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2006 ; 81 : 24-31.
- [107] Wirz M, Puccinelli M, Melle C, Gentili G. Immunity to diphtheria in the 4-70 year age group in Italy. *Vaccine* 1995 ; 13 : 771-3.
- [108] Webster GR. Immunity to influenza in the elderly. *Vaccine* 2000 ; 18 : 1686-9.
- [109] Zielen S, Ahrens P, Hofman D. Efficacy of Hib vaccine. *Lancet* 1994 ; 344 : 828.

Acquisitions récentes en matière de vaccinations et vaccins du futur

CHAPITRE 19

Vaccination contre les hépatites virales	208
Vaccination contre les maladies entériques	223
Vaccination contre l' <i>Helicobacter pylori</i>	235
Vaccination contre la lèpre	236
Vaccin coquelucheux acellulaire	238
Vaccination contre l' <i>Hæmophilus influenzae</i> type b	241
Nouveaux vaccins conjugués	245
Vaccination contre les maladies parasitaires	251
Vaccination contre les maladies vénériennes	256
Vaccination contre les maladies du groupe herpès virus	265
Vaccination contre la dengue	274
Vaccinations contre les encéphalites	276
Vaccination contre la maladie de Lyme	279
Vaccin anti-virus respiratoire syncytial (VRS)	281
Vaccination contre la leptospirose	283
Vaccination par ADN « nu »	284
Génie génétique et vaccinations	285

Plusieurs acquisitions fondamentales scientifiques et technologiques ont été enregistrées ces dernières années. Parmi les biotechnologies nouvelles, plusieurs d'entre elles présentent un intérêt immédiat pour l'élaboration de nouveaux vaccins ou le perfectionnement de vaccins déjà existants, moins réactogènes et moins coûteux.

La technologie de recombinaison génétique de l'ADN, la production d'hybridomes sécrétant des anticorps

monoclonaux spécifiques, ont déjà contribué et contribueront dans l'avenir à la mise au point de vaccins contre les maladies jusqu'ici impossibles à prévenir, telles que les maladies parasitaires ou certaines maladies à virus neurotropes graves.

Grâce à ces technologies nouvelles, nos connaissances ont avancé en ce qui concerne les caractères antigéniques des micro-organismes eux-mêmes, leur structure moléculaire et la signification immunologique précise

de leurs divers constituants, qui interviennent dans la réponse immunitaire, permettant ainsi d'entrevoir de nouvelles stratégies vaccinales.

Certains vaccins, abordés dans ce chapitre sont déjà appliqués dans un but préventif depuis quelques années ; ils ont montré leur efficacité sérologique et épidémiologique. D'autres restent encore du domaine expérimental, avec des résultats relativement satisfaisants lors des différents essais cliniques.

VACCINATION CONTRE LES HÉPATITES VIRALES

Les hépatites sont séparées en deux entités étiologiques distinctes depuis 1940 par Mc Callum, sur la base de leur période d'incubation et de leur épidémiologie respective. On distingue l'*hépatite infectieuse à virus A* et l'*hépatite sérique à virus B*.

Nos connaissances ont progressé ces dernières années en ce qui concerne l'hépatite A par la mise au point de tests pour les marqueurs spécifiques et pour l'hépatite B grâce à la découverte de l'antigène de surface (AgHBs).

Jusqu'en 1988, le diagnostic de l'hépatite non-A non-B (NA NB) était un diagnostic d'exclusion, que l'on a pu classer en hépatite E pour entérique, dont le mode de transmission est féco-oral comparable du point de vue épidémiologique et clinique à l'hépatite A et en hépatite sporadique transfusionnelle ou hépatite C (VHC) grâce à l'identification en 1989 du génome du virus C qui représente 90 % des hépatites NA NB. La première génération de tests de dépistage de l'hépatite C a été disponible en mars 1990. La contamination par le virus C se fait par voie parentérale, (administration de produits sanguins, usage de drogues par voie intraveineuse), en revanche, la transmission par voie sexuelle est très faible ; l'évolution de la maladie est le passage à la chronicité qui se voit dans au moins la moitié des cas. Les virus C et E font maintenant l'objet d'une bonne documentation, ainsi que le virus D défectif qui ne se développe qu'en association avec le virus B.

Le risque de transmission du virus de l'hépatite C de la mère à l'enfant est d'environ 5 %. La transmission a lieu très probablement lors de l'accouchement.

Depuis lors d'autres virus ont été individualisés : le virus de l'hépatite F, décrit en 1994 par un groupe de chercheurs indiens, le virus de l'hépatite G associé au

virus C isolé à partir du sang d'une personne atteinte d'hépatite chronique post-transfusionnelle [252], le virus GB isolé en 1995 à partir du sang d'un chirurgien atteint d'un ictère et enfin les virus GBA, GBB, et GBC.

Hépatite A

L'hépatite A est une infection aiguë du foie évoluant en général spontanément vers la guérison. Elle est due à un virus de la famille des picornaviridae qui comprend à la fois les entérovirus et les rhinovirus humains.

L'être humain est le seul réservoir de virus. La transmission du VHA d'une personne à l'autre se fait principalement par voie féco-orale ou par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Les enfants jouent un rôle important dans la transmission de la maladie et constituent une source d'infection pour les autres.

La période d'incubation de l'HA dure en moyenne 28 jours (15 à 50 jours). Les malades sont contagieux pendant les deux ou trois semaines précédant l'apparition des symptômes et la semaine qui suit. L'HA se manifeste dans plus de 80 % des cas chez l'adulte par un ictère cutanéomuqueux, qui apparaît 25 à 30 jours après la contamination, persistant pendant au moins 2 mois. Des rechutes s'observent dans 10 à 15 % des cas, une hépatite cholestatique dans moins de 5 % et une hépatite fulminante dans environ 0,01 % des cas. La gravité de la maladie et la mortalité s'accroissent avec l'âge. La convalescence peut durer plusieurs mois. La maladie n'évolue jamais vers une hépatopathie chronique. Le diagnostic de la maladie repose sur la détection des IgM spécifiques anti-VHA présentes entre cinq et dix jours avant le début des signes cliniques, ceux-ci peuvent persister plus de six mois après l'infection ; tandis que les IgG anti-VHA présentes entre cinq et dix jours avant le début des signes cliniques de la maladie, persistent généralement toute la vie.

L'incidence de l'hépatite A est en étroite relation avec le développement socio-économique. D'après l'OMS, les études séro-épidémiologiques montrent que la prévalence des anticorps anti-VHA varie de 15 % à près de 100 % dans les différentes régions du monde. Dans la plupart des pays en développement, les enfants sont atteints d'une forme asymptomatique de la maladie.

Dans le monde on estime à 1,5 million le nombre des cas cliniques d'hépatite A survenant chaque année. Il existe une corrélation directe entre l'âge et le risque de développer une forme symptomatique de la maladie.

L'infection est généralement asymptomatique chez les enfants de moins de 6 ans. Seuls 10 % d'entre eux développent un ictère, tandis que chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte, la maladie est couramment symptomatique ; l'ictère survient dans plus de 70 % des cas.

Suivant l'intensité de la transmission du VHA on distingue trois zones géographiques : de faible endémicité, d'endémicité intermédiaire et de forte endémicité, bien que l'endémicité puisse varier d'une région à l'autre dans un même pays.

Dans les zones de faible endémicité, la maladie se manifeste par des cas isolés atteignant principalement les adolescents et les adultes, appartenant à des groupes à haut risque.

Dans les régions d'endémicité intermédiaire, la transmission se fait surtout d'une personne à l'autre, souvent avec des flambées épidémiques périodiques. La plupart des cas s'observent chez les enfants, les adolescents, et les adultes jeunes. Les épidémies surviennent à des intervalles réguliers avec une incidence de 50 à 200 cas pour 100 000 habitants.

Dans les régions de forte endémicité, une épidémie survient tous les cinq à dix ans, pouvant persister pendant plusieurs années avec un taux d'atteinte supérieur à 700 cas pour 100 000 habitants. Le risque de contracter la maladie dépasse 90 %. L'étude de la séro-prévalence montre que 30 % à 40 % des enfants âgés de moins de 5 ans sont infectés, ainsi que toutes les personnes à l'âge adulte.

Dans les pays en voie de développement, les enquêtes de séro-prévalence montrent que tous les enfants âgés de moins de 10 ans ont déjà été infectés.

Depuis la seconde guerre mondiale, dans les pays développés, l'amélioration constante des conditions d'hygiène a eu des conséquences sur l'épidémiologie de la maladie. Les adultes mis à l'abri du risque infectieux au cours de leur enfance, sont réceptifs à l'infection. Celle-ci atteint particulièrement les voyageurs se rendant en pays d'endémie, les sujets en contact avec les malades ou lors de flambées épidémiques, les personnes exposées professionnellement à un risque particulier.

L'épidémiologie de l'HA en France, a changé au cours des 20 dernières années. Les progrès de l'hygiène expliquent probablement le recul de l'endémie. Cette tendance a été bien documentée par la chute du taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes

recrues du service national sur une période de 20 ans. La prévalence est passée de 50 % en 1978, à près de 10 % en 1999.

Après l'arrêt de la déclaration obligatoire de l'hépatite A en 1984, les données épidémiologiques provenaient du réseau Sentinelles de surveillance, qui n'a plus permis d'estimer avec précision l'incidence de la maladie. Les cas rapportés sont sous-estimés car ils ne concernent que les formes symptomatiques, alors que 90 % des infections par le virus de l'hépatite A sont asymptomatiques. Pour cette raison le CSHPE, s'est prononcé en faveur d'un retour en 2004, à la déclaration obligatoire devenue effective en 2005, avec pour objectifs de détecter les cas groupés et d'estimer l'incidence de l'hépatite A. Les résultats de l'analyse des cas notifiés en 2006 ont été rapportés par Elisabeth Couturier et coll. [114].

Au cours de cette année, 1 313 cas ont été notifiés dont 1 295 en métropole et 18 dans les départements d'outre mer. Le taux d'incidence des cas notifiés en métropole était de 2,15/100 000 habitants, taux correspondant à une incidence d'un pays de basse endémicité. Cette incidence est proche de celle observée dans d'autres pays européens. Presque un tiers des cas a été notifié pendant les mois de septembre/octobre. L'âge des cas variait de moins d'un an à 96 ans avec une moyenne à 22,6 ans et une médiane à 16 ans. Pour chaque classe d'âge, la proportion d'hommes était toujours supérieure à celle des femmes avec en particulier dans la classe d'âge 26-45 ans, 69 % d'hommes comparés à 31 % de femmes. La proportion d'hospitalisation augmentait avec l'âge : 33 % avaient moins de 16 ans ; 50 % étaient âgés de plus de 45 ans. Les principales expositions à risque étaient la présence de cas dans l'entourage (48 %) et le séjour hors métropole (41 %). Vingt-neuf pour cent des cas appartenaient à des épisodes de cas groupés. Les principaux épisodes investigués ont concerné les gens du voyage vivant dans des conditions sanitaires précaires ou les enfants en collectivités.

En 2006, la surveillance de l'hépatite A par déclaration obligatoire a permis d'estimer un taux d'incidence des cas notifiés en France, métropolitaine de 2,15/100 000 habitants correspondant à une incidence d'un pays de basse endémie, cette incidence est proche de celles observées dans d'autres pays européens. La moitié des cas notifiés étaient âgés de moins de 16 ans et les incidences les plus élevées ont été retrouvées dans cette population. D'autre part, de nombreux cas groupés sont survenus dans des populations vivant sur des sites

d'accueil dans des conditions précaires et parmi lesquelles la proportion d'enfants de moins de 16 ans est élevée.

Parmi les personnes âgées de 26 à 45 ans, le taux d'incidence est deux fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes [114]

Dans le passé, les tentatives d'inoculations sur des animaux ont échoué et n'ont pas permis la transmission de l'hépatite A à de nombreuses espèces animales. En 1967, Deinhardt, rapporte pour la première fois la transmission du virus de l'hépatite A au marmouset.

En 1973, Feinstone, grâce à l'immuno-microscopie électronique, a mis en évidence des particules d'allure virale dans les selles recueillies au début de la phase aiguë de l'hépatite A. La formation d'anticorps contre ces particules a été démontrée chez des malades infectés par la souche MS, et à l'égard de particules virales isolées à partir des selles du malade.

Ces particules, de structure sphérique de 27 nanomètres, sont de types entérovirus non cultivables, particulièrement résistantes et peuvent survivre plusieurs mois à 20 °C.

Ce n'est qu'en 1979 que Provots et Hilleman, ont pu cultiver pour la première fois le VHA sur cellules rénales de singe Rhésus.

Vaccins contre l'hépatite A

Le but de la vaccination contre l'hépatite A est de protéger les personnes à risques de l'infection, de diminuer l'incidence de la maladie en empêchant la transmission du virus et d'éliminer la contamination.

Trois vaccins inactivés anti-HA sont actuellement disponibles en France, semblables du point de vue de l'efficacité et des effets secondaires, après administration de deux doses, séparées par un intervalle de 6-12 mois, déterminant une protection à long terme chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant dès l'âge de 1 ou 2 ans. La concentration du vaccin, l'âge pour lequel le produit est homologué, l'existence d'une formulation pédiatrique et adulte, sont les éléments qui varient d'un fabricant à l'autre. Aucun vaccin n'est actuellement disponible pour les enfants de moins d'un an.

Havrix® adulte

Titrant 1440 unités Elisa d'antigène VHA pour un millilitre, il est préparé à partir de la souche HM-175 cultivée sur MRC5, inactivé par le formaldéhyde, adsorbé

sur hydroxyde d'aluminium, contenant du phénoxyéthanol comme conservateur. La dose recommandée est de 1 ml pour chaque injection. Le schéma vaccinal habituel comprend une dose suivie d'un rappel (une dose), 6 à 12 mois plus tard. Ce vaccin est recommandé pour les personnes de plus de 15 ans qui présentent un risque d'exposition au virus de l'HA :

- adultes non immuns voyageant en zone d'endémie ;
- personnes exposées professionnellement à un risque de contamination : personnels des crèches, d'internat, des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, personnels des traitements des eaux usées ;
- adultes exposés à des risques particuliers : toxicomanie par voie intraveineuse, hémophilie, polytransfusés, pratiques homosexuelles.

Havrix® nourrisson et enfant

Titrant 720 unités Elisa d'antigène VHA pour 0,5 ml, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, il contient un conservateur le phénoxyéthanol. Ce vaccin est recommandé chez l'enfant à partir d'un an jusqu'à 15 ans. Le schéma vaccinal habituel comprend une dose de 0,5 ml, suivie d'un rappel (une dose) 6 à 12 mois plus tard.

Avaxim®

C'est un vaccin à virus de l'HA préparé à partir de la souche GBM, cultivée sur cellules diploïdes humaines MRC5 contenant 160 unités antigéniques par dose de 0,5 ml. Il est inactivé par le formaldéhyde, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, contenant du phénoxyéthanol comme conservateur. Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'HA à partir de l'âge de 16 ans, ainsi que chez l'adulte. La dose recommandée est de 0,5 ml pour chaque injection. La primo-vaccination est assurée par une dose de vaccin suivie d'un rappel 6 à 12 mois plus tard.

Il existe aussi des vaccins combinés.

Twinrix®

C'est un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B. Il existe deux présentations : adulte et pédiatrique.

Twinrix adulte®

C'est un vaccin combiné obtenu d'une part par mélange de préparation du virus purifié et inactivé (souche HM 175) de l'HA cultivé sur cellules diploïdes humaines MRC5 et, d'autre part, de l'AgHBs purifié adsorbé séparément sur de l'hydroxyde d'aluminium et du phosphate d'aluminium. Une dose vaccinante de 1 ml contient 720 unités Elisa de VHA et 20 µg d'AgHBs recombinant. Ce vaccin est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 16 ans, non immunisés contre l'HA et l'HB. Trois injections sont nécessaires : la première à j0, la seconde à j1 mois, et la troisième à j6 mois après la première injection.

Twinrix enfant®

Il possède les mêmes caractéristiques que le vaccin adulte, sauf qu'une dose vaccinante de 0,5 ml contient 360 unités Elisa de VHA et 10 µg d'AgHBs. Ce vaccin est indiqué chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un à 15 ans révolus non immunisés contre l'HA et l'HB, en trois injections selon le même schéma de vaccination que chez l'adulte.

Tyavax®

C'est un vaccin combiné typhoïdique (polyosidique Vi purifié) et hépatite A inactivé, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active conjointe contre la fièvre typhoïde et l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez les sujets âgés de 16 ans et plus. La dose recommandée pour les sujets à partir de 16 ans est de 1 ml de vaccin reconstitué. Le taux protecteur n'est obtenu que 14 jours après l'administration du vaccin.

Des données sérologiques ont montré que, chez les sujets ayant répondu à la primo-vaccination, la protection contre l'hépatite A est maintenue jusqu'à 36 mois après la première dose.

Afin d'obtenir une protection à long terme contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A, un rappel doit être administré de préférence 6 à 12 mois après la première vaccination, et peut l'être jusqu'à 36 mois après la première vaccination.

Immunogénicité des vaccins contre l'hépatite A

Les études d'immunogénicité des vaccins contre l'hépatite A ont montré quel que soit l'âge (enfants, adolescents, adultes), un titre protecteur d'anticorps

chez 90 à 100 % des patients immunisés, deux semaines à un mois après l'administration d'une seule dose et 100 % après deux doses avec une augmentation importante de la moyenne géométrique du titre des anticorps [261, 327, 461]. Les femmes répondent mieux à la vaccination que les hommes et les jeunes que les personnes âgées.

Une étude comparative selon différents schémas de vaccination entre le vaccin Havrix® et Vaqta®, par Bryan et coll. [71], a montré un pourcentage de séro-conversion comparable mais un taux d'anticorps nettement supérieur avec le vaccin Vaqta®.

D'autres études comparatives Havrix®-Avaxim® ont montré que le vaccin Avaxim® détermine une apparition plus précoce et plus élevée de leur titre des anticorps neutralisants [166]. Par ailleurs Zukerman et coll. [473] trouvent dans leur étude que le vaccin Avaxim® et mieux toléré est plus immunogène en comparaison avec le vaccin Havrix®.

Par ailleurs, deux vaccins ont démontré une efficacité clinique de 94 à 100 % dans la prévention de l'HA, chez les enfants lors d'essais sur le terrain :

- l'étude d'efficacité du vaccin Havrix®, réalisée en Thaïlande chez 40 000 enfants scolarisés âgés de 1 à 16 ans a montré une efficacité protectrice de 94 % après l'administration de deux doses (360 EL.U par dose), à un mois d'intervalle.

- dans une autre étude effectuée avec le vaccin Vaqta®, dans une communauté de forte endémicité à New York, la vaccination de 1000 enfants âgés de 2–16 ans a montré une efficacité de 100 % après l'administration d'une seule dose à 25 unités [454].

D'autres études [60, 79, 198, 454] ont démontré l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite A pour le contrôle des épidémies, dans les collectivités ayant un taux élevé d'hépatite A. L'administration d'une seule dose de vaccin, chez les enfants âgés de 2 à 16 ans a déterminé une diminution importante de l'incidence attendue de l'hépatite A dans la collectivité.

Par ailleurs, il est admis que le taux d'infection secondaire à un cas sporadique aux sujets contacts dans une collectivité est de 20 %. Lors d'une étude récente, Sagliocca et coll. [366] ont étudié l'efficacité de la vaccino-prophylaxie dans les huit jours, suivant l'apparition du premier cas, de tous les sujets contacts ont observé une efficacité protectrice de 79 %. Dans une autre étude, la vaccination lors d'une épidémie en milieu scolaire de 78 % des sujets contacts [198], a permis d'arrêter l'épidémie et aucun cas n'a été observé

dans les 30 semaines suivant la vaccination. D'autres études rapportées où l'on a eu recours au vaccin pour mettre un terme à la transmission du virus dans des communautés, ont montré leur intérêt dans la lutte contre les éclosions de l'hépatite A [41, 60].

Le 13 février 2009, le HCSP a émis des recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite A autour d'un ou plusieurs cas en soulignant la nécessité d'informer les sujets contacts et renforcer les mesures d'hygiène.

Crowcroft et coll. [118] recommandent la vaccination des sujets contacts, au plus tard une semaine après le début de la maladie et l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques.

La vaccination des enfants avant l'âge de 2 ans est d'une efficacité relative. L'immunogénicité du vaccin dans ce cas dépend de la dose administrée et du schéma de vaccination [214, 327].

Durée de l'immunité

La durée de persistance des anticorps chez les personnes ayant reçu une vaccination complète varie entre cinq et dix ans en fonction de l'étude [262, 430, 445, 455, 454, 461]. L'étude selon un modèle mathématique des différentes phases de la cinétique des anticorps après vaccination montre une persistance des anticorps à un taux protecteur supérieur ou égal à 20 mUI/ml pendant au moins 20 ans.

Effets indésirables

Les effets secondaires observés après vaccination sont généralement bénins ; il s'agit de douleur locale, d'érythème, et d'induration transitoire au point d'injection qui régressent généralement dans les deux ou trois jours suivant la vaccination.

Des réactions générales telles que céphalées, sensation de malaise, asthénie, nausées, anorexie et hyperthermie ont été rapportées.

Contre-indications

Les vaccins contre l'hépatite A sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou la survenue d'une réaction anaphylactique après l'administration d'une dose antérieure. Aucune étude n'a été faite en ce qui concerne la vaccination pendant la grossesse ; il faut donc l'éviter. La

vaccination n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins d'un an.

Bien que le titre d'anticorps post-vaccinal soit plus faible, l'administration concomitante d'immunoglobulines ne modifie pas le pourcentage de séroconversion.

Indications de la vaccination

La vaccination est recommandée pour les voyageurs et les personnes séjournant en zone de haute endémicité et pour tout type de séjour dans un pays où l'hygiène est précaire. La vaccination peut être faite à partir de l'âge d'un an. D'après Steffen et coll. [394], chaque année au moins 14 millions de personnes voyagent dans les pays en développement sans protection, dont 80 % de touristes, les autres sont des hommes d'affaires, étudiants, volontaires étrangers, et d'autres professions avec leur famille. Elles sont victimes d'une hépatite asymptomatique au taux de 3 cas pour 100 000 personnes par mois de séjour, et 20 cas pour 1 000 en cas de séjour dans des mauvaises conditions. En France le taux d'incidence de l'hépatite A chez les voyageurs non immuns est évalué entre 3 et 6 pour 1 000 par mois de séjour soit environ 3 000 nouveaux cas [177]. Un examen sérologique préalable (recherche d'IgG) a un intérêt pour les personnes ayant des antécédents d'ictère, ou ayant vécu en zone d'endémie ou nées avant 1945 [38].

Selon le calendrier vaccinal 2008, le vaccin contre l'hépatite A est recommandé pour :

- les adultes non immunisés et les enfants au-dessus de l'âge d'un an voyageant en zone d'endémie ;
- jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- personnes exposées à des risques particuliers :
 - patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dues au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool),
 - homosexuels masculins ;
- personnes exposées professionnellement à un risque de contamination :
 - personnels de crèches, des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées,
 - personnels de traitement des eaux usées,
 - personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

Une étude randomisée menée au Kazakhstan par Victor et coll. [442], comparant l'administration du vaccin contre l'hépatite A ou des immunoglobulines deux semaines après l'exposition au VHA chez des sujets âgés de 2 à 40 ans (dont la majorité était âgée en moyenne de 12 ans), a montré un effet protecteur. Parmi les 4 524 sujets contacts, 1 414 (31 %) ont été susceptibles au virus de l'hépatite A au début de l'étude.

L'analyse des résultats porte sur 1 090 de ces sujets contacts (568 ont reçu le vaccin contre l'hépatite A et 522 les immunoglobulines). Une infection symptomatique par le virus VHA a été confirmée chez 25 contacts qui ont reçu le vaccin et chez 17 contacts qui ont reçu les immunoglobulines, soit un taux d'infection de 4,4 % contre 3,3 %, avec un risque relatif de 1,35. Toutefois, d'après ces auteurs, le taux légèrement plus élevé d'hépatite A chez ceux ayant reçu le vaccin pourrait signaler une différence modeste, entre les deux groupes mais qui peut être importante dans certaines conditions. Le vaccin a l'avantage de déterminer une longue protection tandis que les immunoglobulines en post-exposition sont de plus en plus coûteuses et ne procurent qu'une protection de quelques mois [442].

Hépatite B

Aspects épidémiologiques

L'hépatite B est une infection grave à court terme (hépatite fulminante) et à long terme (cirrhose et cancer du foie). Elle constitue un problème de santé publique dans la plupart des pays du monde par sa fréquence. Dans le monde, on dénombre entre 350 et 400 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B en l'an 2000, et à 600 000 décès annuels dont 93 % résultent des séquelles de l'infection chronique : cirrhose et carcinome hépato-cellulaire [89, 211, 427].

L'épidémiologie de l'hépatite B est liée à la présence de porteurs de l'AgHBs à partir desquels l'infection se transmet. La source de contamination est représentée par les sujets atteints d'hépatite B dans ses formes aiguës, frustes ou inapparentes. Approximativement deux milliards de personnes sont infectées à travers le monde.

Le taux de porteurs de l'AgHBs est estimé de 0,1 à 0,2 % chez les donneurs de sang, à 0,2 % chez les jeunes recrues du service national et à 1 % chez la femme enceinte.

Les porteurs asymptomatiques de l'AgHBs représentent un autre mode de contamination. Leur fréquence,

basse en Europe et aux Etats-Unis, est plus élevée en Afrique et en Asie.

Suivant le taux de prévalence du portage de l'AgHBs, on distingue des *régions de faible endémie*, c'est-à-dire une endémie inférieure à 2 % de porteurs chroniques avec un taux d'infections de 4-6 %, surtout sexuelles et parentérales : Amérique du nord, Europe de l'ouest, Australie. L'infection survient surtout chez les adolescents et les adultes jeunes.

Dans les *régions de moyenne endémie* c'est-à-dire de 2 à 7 % de porteurs chroniques, l'infection survient chez les adultes jeunes, les adolescents et les enfants (Europe de l'est, Russie, bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique du sud).

Dans les *régions de haute endémie*, c'est-à-dire 8 à 20 % de porteurs chroniques, 50 à 90 % des infections surviennent à la naissance, dans la période périnatale ou dans l'enfance : Afrique tropicale, Asie du sud-est, Chine.

En France, pays de faible endémie, le taux des porteurs chroniques de l'AgHBs est estimé de 0,1 à 0,5 %, (0,65 % en 2005) il est de 1 % chez les femmes enceintes, et de 0,5 % en Europe de l'ouest [427]. D'après les médecins du réseau Sentinelles, on estime à environ 10 000 nouveaux cas par an le nombre d'infections par le VHB en 1997, à 1 000 le nombre de passage à la chronicité et entre 500 et 1 000 les décès dus au VHB. En 1998, le nombre de cas signalés a diminué de sept fois par rapport à 1997. Des estimations approximatives plus récentes, montrent que le nombre des nouveaux cas d'hépatite B clinique aiguë pourrait être compris entre 2000 et 3000, et que le nombre des hépatites fulminantes serait passé de 20 en 1990 à 6 en 2000. Par ailleurs, 5 à 10 % des adultes immunocompétents infectés deviendraient porteurs chroniques occasionnant 15 % de décès par cirrhose ou carcinome hépato-cellulaire. Le nombre estimé de porteurs chroniques de l'AgHBs est d'au moins 100 000 à 150 000 personnes. D'après Meffre et coll. [273], en 2004, on estimait à 289 000 le nombre d'adultes âgés de 18 à 80 ans, porteurs de l'antigène HBs et à plus de 3 millions le nombre d'adultes qui avaient été infectés par le virus de l'hépatite B au cours de leur vie.

Le portage de l'antigène HBs est plus élevé chez les hommes (1,19 % contre 0,16 % pour les femmes) et en particulier chez ceux âgés de 18 à 29 ans et de 50 à 59 ans. On observe également une forte influence de la précarité sociale : le taux estimé de prévalence est en effet trois fois plus élevé chez les bénéficiaires de la cou-

verture maladie universelle complémentaire que chez les non bénéficiaires.

En France d'après Levy-Bruhl, depuis la réintroduction de la DO des infections aiguës par le VHB, le nombre de cas annuels rapportés de 2003 à 2007 est stable (140 à 180 en moyenne). L'incidence de l'hépatite B aiguë et estimée entre 600 et 800 cas/an contre environ 8 500 cas/an en 1994. Cette diminution s'observe également en ce qui concerne les transplantations hépatiques pour l'hépatite B fulminans (près de 20 cas par an au début des années 90 contre 2 cas par an en 2002). Ces résultats sont en faveur d'un impact bénéfique de la campagne de vaccination contre le VHB mise en œuvre à partir de 1994.

On distingue actuellement trois modes de transmission essentiels :

- *de la mère AgHBs positif à l'enfant* au moment de l'accouchement ou dans la période périnatale ;
- *par voie parentérale* liée à la contamination par du sang (personnel de santé médicale ou paramédicale), à la toxicomanie intraveineuse et à la pratique du tatouage ;
- *de personne à personne lors de relations sexuelles*, chez les hétérosexuels à partenaires multiples ou homosexuels surtout chez les hommes, et les conjoints de sujets contagieux et contacts familiaux.

La prédominance d'un mode de transmission par rapport à un autre varie selon les populations à travers le monde, en fonction de l'incidence de la maladie et des porteurs asymptomatiques. Aucun vecteur connu n'a été démontré dans la propagation de la maladie.

Enfin dans un tiers des cas aucun facteur de risque n'est retrouvé.

L'AgHBs a été trouvé dans de nombreux liquides ou sécrétions organiques : salive, selles, bile, sperme, mais la possibilité de transmission de la maladie par voie orale n'est pas démontrée.

Virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN à double brin. Il comporte deux composants principaux : une particule centrale d'ADN viral « core » représentant la partie infectante du virus et une enveloppe externe contenant le déterminant majeur du virus.

Trois types de particules ont été décrits dans le sang :

- un petit virus de 42 nm, dénommé par Maupas [269] « *Hépatoviridae* » à cause de sa réplication exclusive

dans l'hépatocyte. La réplication du VHB est très déficiente ; elle se caractérise par la synthèse en grande quantité de matériel d'enveloppe AgHBs retrouvé dans le sérum de malade sous formes ;

- des billes sphériques de 20 à 22 nanomètres de diamètre ; de bâtonnets de forme tubulaire allongée, de longueurs variables mais présentant le même diamètre que les billes.
- la particule de Dane élaborée par l'hépatocyte, représente le virus Complet formé par une enveloppe d'AgHBs entourant la nucléocapside de l'AgHBc, qui renferme le DNA.

Aspects immunologiques du virus de l'hépatite B

Il existe différents marqueurs spécifiques :

- les antigènes de surface : AgHBs et son anticorps correspondant ;
- les antigènes de la nucléocapside : AgHBc et AgHBe et leurs anticorps respectifs.

Toutes les particules de l'AgHBs possèdent un épitope commun spécifique de groupes et deux paires de sous-déterminants d et y, w et r, d'où quatre déterminants antigéniques : adw, ady, ayw, ayr.

Lors d'une hépatite B, l'AgHBs est positif deux semaines environ avant l'apparition des signes cliniques. Il persiste pendant deux semaines à deux mois. L'anticorps correspondant (AcHBs) est décelable deux semaines à deux mois après la disparition de l'AgHBs. L'anticorps HBc (AcHBc) est mis en évidence peu de temps après le début des signes cliniques et persiste pendant plusieurs années après la guérison avec l'anti-HBs. La présence d'anti-HBc indique une immunité.

Le système e (AgHBe) découvert par Magnus et Epsmark, n'a aucune relation d'entité immunologique avec l'antigène de surface. Il serait un marqueur de l'évolution des hépatites vers la chronicité ou vers des formes sérieuses de la maladie.

Prophylaxie de l'hépatite B

Une prophylaxie passive peut être assurée par injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs d'origine humaine, après une contamination accidentelle, chez un sujet non immun ou chez un nouveau-né, dont la mère est porteuse du virus de l'hépatite B. L'immunoprophylaxie doit être toujours associée à la vaccination

pratiquée dans un site différent de l'organisme généralement dans le muscle fessier. Les résultats incertains de la prophylaxie de la maladie par les immunoglobulines ont incité les chercheurs à la mise au point d'un vaccin contre l'hépatite B.

Mais le problème majeur auquel se heurtait la production d'un vaccin était celui du contrôle de son innocuité. Les recherches étaient souvent entravées par la pénurie d'animaux, le chimpanzé étant le seul animal sensible au virus de l'hépatite B. Des résultats encourageants ont été obtenus par Krugman [234] dès 1971, en immunisant des enfants avec du sérum AgHBs positif chauffé à 98 °C pendant une minute.

L'échec de culture du virus de l'hépatite B a orienté les chercheurs à utiliser comme source d'antigène le sérum de porteurs chroniques de l'AgHBs. Les méthodes de purification utilisées ont pour objet d'isoler l'AgHBs en le débarrassant des protéines sériques contaminantes.

L'AgHBs comprend trois protéines distinctes, produites par les gènes de l'enveloppe ; il s'agit d'une mosaïque d'épitopes ou sites antigéniques :

- la protéine S comprend 226 acides aminés ; elle constitue la première composante de l'enveloppe HBV, responsable de la production d'anticorps anti-HBs.
- la protéine M contient les séquences S et Pré-S2.
- la protéine L contient les séquences S + Pré-S2 et Pré-S1. C'est la protéine la plus longue.

La protéine Pré-S2 comporte un épitope immunodominant que l'on ne retrouve pas dans la protéine S. On a cru jusqu'en 1984 que, seules, les protéines S jouaient un rôle dans l'acquisition de l'immunité. Mais les travaux de Neurath [292] ont montré l'intérêt des Pré-S et les fonctions biologiques différentes de celles-ci par rapport aux protéines S, en démontrant la haute immunogénicité des séquences Pré-S. Celles-ci induisent la synthèse d'anticorps spécifiques.

La présence des Pré-S en même temps que la protéine S augmente l'efficacité du vaccin ; les anti-pré-S jouent un rôle dans l'immunité et la protection vis-à-vis de l'infection.

Une première génération de vaccin contre l'hépatite B, préparé à partir de l'AgHBs plasmatique, l'Hévac B®, a été mis au point par Maupas [269] à l'Institut de virologie de Tours dès 1975.

Après 15 ans d'essais cliniques et l'injection de plusieurs millions de doses dans le monde, l'Hévac B® a montré une efficacité et une innocuité totales. Les

enquêtes menées en Europe, en Amérique du sud, dans le Sud-Est asiatique et en Afrique, chez des adultes et des nouveau-nés, bien portants ou à risques, ont prouvé la tolérance remarquable et l'effet protecteur de ce vaccin [98, 125].

L'utilisation à grande échelle de ce vaccin, dit de première génération, avec ou sans IgHB spécifiques, a permis l'élaboration de stratégies de vaccinations. Celles-ci tiennent compte de l'épidémiologie de la maladie, du rythme des injections et des rappels, de son association avec d'autres vaccins, ainsi que de la vaccination des groupes à risques.

Les difficultés de production en masse des vaccins d'origine plasmatique et leur coût élevé, ont orienté les chercheurs vers la préparation de vaccins par génie génétique. Les seuls vaccins utilisés contre l'hépatite B aujourd'hui sont obtenus par recombinaison génétique.

Trois vaccins recombinants sont actuellement commercialisés en France.

Genevac B® (Sanofi Pasteur MSD)

Il est constitué d'une suspension inactivée et purifiée de l'AgHBs contenant les protéines S et pré-S, du virus de l'hépatite B recombinant, produit sur CHO. Il existe une seule présentation : seringue pré-remplie contenant une dose vaccinnante de 0,5 ml, titrant 20 µg d'AgHBs à administrer quel que soit l'âge, par voie intramusculaire.

Engerix B® (Glaxo Smith Kline)

Il contient l'AgHBs purifié produit sur levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il en existe deux présentations :

- Engerix B® adulte : recommandé à partir de l'âge de 15 ans. Le vaccin est présenté dans une seringue pré-remplie contenant une dose vaccinnante de 1 ml titrant 20 µg d'AgHBs ;
- Engerix B® enfant et nourrisson : recommandé chez les enfants de moins de 15 ans. Le vaccin est présenté dans une seringue pré-remplie contenant une dose vaccinnante de 0,5 ml titrant 10 µg d'AgHBs.

HBVaxPro®

Il contient l'AgHBs purifié obtenu par la technique dite de l'ADN recombinant sur une souche de levure

Saccharomyces cerevisiae (souche 2150–2). Il existe en trois présentations :

- seringue pré-remplie contenant une dose vaccinante de 0,5 ml titrant 5 µg d'AgHBs pour la vaccination des nouveau-nés et enfants jusqu'à l'âge de 15 ans.
- seringue pré-remplie contenant une dose vaccinante de 1 ml titrant 10 µg d'AgHBs pour la vaccination à partir de 15 ans et les adultes.
- seringue pré-remplie contenant une dose vaccinante titrant 40 µg/ml pour l'immunisation des personnes dialysées ou en attente de dialyse.

Le vaccin Twinrix® est un vaccin combiné adsorbé contre l'hépatite A et l'hépatite B, il existe en deux présentations : adulte et enfant (voir hépatite A pour plus de détails).

Le vaccin Infanrix Hexa®, poudre pour suspension injectable, est un vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, de l'hépatite B recombinant (adsorbé), poliomyélite inactivée, et de *Haemophilus influenzae* type b conjugué. Ce vaccin est indiqué pour la primo-vaccination et le rappel des nourrissons.

Schémas de vaccination

Dans son avis du 8 mars 2002, le CSHF a recommandé la vaccination systématique de tous les enfants dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson, ainsi que la vaccination des personnes à risque. Dans l'avis du 14 décembre 2007, le CTV/HSCP considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations déjà formulées contre la vaccination en France.

Un schéma vaccinal unique en trois injections, du type 0-1-6, qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle, compris entre 5 et 12 mois entre la deuxième et la troisième injection, est recommandé. Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques ne sont recommandés que dans des situations particulières [39]. Un schéma adapté à certains cas particuliers, incluant trois doses rapprochées et une quatrième dose un an plus tard, peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie) [266].

La vaccination est recommandée pour les enfants à partir de 2 mois, sauf pour les enfants nés de mère Ag

HBs positives. Dans ce cas, la vaccination doit être commencée le jour de la naissance, et poursuivie selon le schéma du 0-1-6 mois, associée à une injection intramusculaire de 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs. Une seconde injection est recommandée à l'âge d'un mois, simultanément avec la deuxième injection du vaccin, si la mère est AgHBe positif.

Cependant, pour les professionnels de santé ou autres professionnels assujettis à l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique, trois injections (schéma 0-1-6) sont recommandées.

Si la primo-vaccination a été pratiquée avant l'âge de 25 ans, aucun rappel n'est à prévoir. Si la primo-vaccination a été effectuée après l'âge de 25 ans, et que l'on ne dispose pas de résultats d'un dosage même ancien des anticorps anti-HBs montrant une valeur supérieure à 10 mUI/ml, le rappel à cinq ans doit être effectué, suivi d'un contrôle sérologique un à deux mois plus tard. Si le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur ou égal à 10 mUI/ml, aucun autre rappel n'est à prévoir. Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur au seuil, considéré comme protecteur (10 mUI/ml) le médecin du travail procédera à l'évaluation d'opportunité de doses additionnelles, sans excéder un nombre de six injections au total (y compris les trois injections de la première série vaccinale).

Cette stratégie de contrôle de l'immunité chez les vaccinées après 25 ans est applicable aux personnes à haut risque d'exposition :

- les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives (hémophiles, hémodialysés insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe) ;
- l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs : famille vivant sous le même toit ;
- le(s) partenaire(s) sexuel(s) d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;
- chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés, une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur.

Généralement, la persistance des anticorps anti-HBs dépend du titre observé après vaccination complète aussi bien chez les nourrissons, les adolescents et les jeunes adultes. Les rappels ne sont recommandés que dans des cas particuliers rapportés ci-dessus et en cas de risque professionnel.

Efficacité sérologique

Les vaccins recombinants utilisés actuellement sont hautement immunogènes. Plusieurs études publiées ont montré une séroconversion supérieure ou égale à 96 % chez des personnes immunocompétentes vaccinées ; avec des titres protecteurs d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 mUI/ml [211, 457].

Généralement, le titre des anticorps diminue rapidement au cours de la première année après primo-vaccination, puis lentement, pour atteindre au bout de plusieurs années un taux d'anticorps inférieur au taux protecteur [372]. La persistance des anticorps anti-HBs dépend du titre initial observé après vaccination complète. Cependant la diminution du titre des anticorps anti-HBs en dessous du taux protecteur de 10 mUI/ml ne doit pas être considérée comme une perte de l'immunité. Plusieurs études ont montré une réponse anamnétique chez des personnes séro-négatives après l'injection d'une seule dose de vaccin [124, 267, 382, 456]. En effet, il persiste une solide mémoire immunitaire due à la présence des lymphocytes B sensibilisés, entraînant dans les trois ou quatre jours après rappel, une production rapide d'anticorps, permettant de prévenir ou de réduire la sévérité de l'hépatite B, dont la période d'incubation est estimée à 4–12 semaines.

Il existe des sujets non répondeurs ou mauvais répondeurs. D'après Belloni et coll. [42], la proportion des non répondeurs varie de 2 % à 5 % et des faibles répondeurs à 4,3 % après primo-vaccination de nouveau-nés de mère AgHBs négatives. Chez les adultes ce taux serait de 4–10 % [116, 472].

Certains facteurs interviennent dans la qualité de la réponse immunitaire ; la réponse en anticorps anti-HBs après vaccination complète est plus faible dans différentes situations :

- l'âge supérieur à 40 ans ;
- le tabagisme, l'alcoolisme ;
- les hémodialysés, les insuffisants rénaux ;
- l'obésité ;
- les déficits immunitaires, infection par le VIH, (voir chapitre 17, autres situations particulières) ;
- l'injection sous-cutanée ou intradermique du vaccin ;
- l'injection intramusculaire dans la fesse (voir chapitre 5, Sites et voies d'injection des vaccins) ;
- la congélation du vaccin ou sa mauvaise condition de conservation.

- le déficit en C4A ;
- hémophilie (voir chapitre 17, autres situations particulières)
- corticothérapie, chimiothérapie ;
- maladies métaboliques et sanguines ;
- facteur génétique.

Mutations de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B

Au cours de ces dix dernières années, un nombre de plus en plus important de mutations du VHB a été rapporté dans la littérature médicale.

L'émergence d'une variante du virus de l'hépatite B consécutive à la vaccination de plus en plus importante dans les régions endémiques, a été rendue responsable de la survenue de l'infection chez les personnes correctement vaccinées avec absence des marqueurs du virus de l'hépatite B (AgHBs, anti-HBs etc.) ainsi que d'autres. L'augmentation de la prévalence de mutation est due à la nucléotide codant pour le déterminant « a » du virus de l'hépatite B, qui est plus élevée chez les vaccinés par rapport aux non vaccinés dont la conséquence est la substitution de la glycine à l'arginine de l'acide aminé 45. Une augmentation de la prévalence de mutation du déterminant « a » du virus de l'hépatite B chez les enfants vaccinés à Taïwan a été observée entre 1984 et 1994. Elle est passée respectivement à 7,8 %, 19,6 % et 28,1 %, en 1984, 1989 et 1994 [195].

Différentes mutations et variantes de l'AgHBs ont été rapportées en Europe, aux États-Unis, en Afrique de l'ouest et du sud, et dans le Sud-Est asiatique [472, 474, 475].

La mutation de l'AgHBs n'est pas détectée par les tests actuels chez les donneurs de sang, d'où l'intérêt de rechercher cette mutation chez ces derniers.

Efficacité épidémiologique

Plusieurs enquêtes effectuées dans le monde, ont démontré l'efficacité épidémiologique de la vaccination contre l'hépatite B.

Après l'introduction de la vaccination contre l'hépatite B dans les régions de haute endémicité, le taux des porteurs chroniques est passé de plus de 8 % à moins 2 % parmi les enfants vaccinés.

Le virus de l'hépatite B constitue la plus importante cause de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde, particulièrement dans le Sud-Est asiatique, le Pacifique ouest, l'Afrique sub-saharienne ainsi que dans d'autres pays en développement.

L'incidence des carcinomes hépato-cellulaires est plus fréquente chez les garçons que chez les filles. Lors d'une étude réalisée chez 201 garçons et 70 filles âgés de 6 à 14 ans il a été observé après vaccination contre l'hépatite B une baisse significative de l'incidence des carcinomes hépato-cellulaires chez les garçons tandis que chez les filles, elle est restée stable [94].

Un programme de vaccination contre l'hépatite B a été mis en route à Taïwan en juillet 1984. Au cours des deux premières années, seul, les nouveau-nés de mères porteuses chroniques de l'AgHBs ont été vaccinés, puis en 1986 progressivement tous les nouveau-nés, et à partir de 1987 le rattrapage des enfants plus grands et des adultes [93, 98, 239]. Dix années plus tard, l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B apparaît dans la diminution de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires (CHC), et une réduction de 10 % du taux des porteurs chroniques chez les enfants âgés de six ans pendant la période de 1981 à 1986 et à moins de 1 % de 1990 à 1994 [93].

La réduction de la prévalence de l'AgHBs était associée à une diminution du taux moyen de l'incidence annuelle des CHC chez les enfants âgés de 6 à 14 ans passant de 0,70/100 000 enfants entre 1981 et 1986, à 0,57/100 000 entre 1986 et 1990 et à 0,36/100 000 entre 1990 et 1994. La prévalence du virus HB chez les enfants âgés de 1 à 10 ans est passée de 9,8 % en 1984 à 1,3 % en 1994 ; et le taux de mortalité par CHC des enfants âgés de 6 à 9 ans passe de 0,52 % pour ceux nés entre 1974 et 1984 à 0,13 % pour ceux nés entre 1984 et 1986 [93].

L'hépatite B constitue en Italie une cause importante de morbidité estimée à 1,5 million de porteurs chroniques de l'AgHBs, et de mortalité occasionnant 9 000 décès annuels par cirrhose et cancer hépatique. Ce sont les personnes âgées de 15–24 ans qui constituent la population à risques, liée essentiellement à la toxicomanie intra-veineuse et aux relations sexuelles avec des partenaires multiples [468].

Depuis le début du programme de vaccination contre l'hépatite B en Italie en 1991 à tous les nouveau-nés ainsi qu'aux adolescents à l'âge de 12 ans, le vaccin a été administré à 9 millions d'enfants. La couverture vaccinale est estimée en moyenne à 94 % avec des différen-

ces selon la région. L'étude portant sur 113 230 enfants de 12 ans montre une couverture vaccinale de 98 % au nord de l'Italie, et au centre et seulement 65 % dans le sud [401].

L'incidence de l'hépatite B aiguë est passée de 5,4/100 000 habitants en 1990 à 2,8 en 1998 et chez les personnes âgées de 15 à 24 ans de 17,3 en 1990 à 4,2 en 1998. Pendant la période 1991–1997, le nombre de nouveaux cas d'hépatite B a diminué d'au moins 40 % avec une baisse plus importante, respectivement de 66 et 59 %, chez les sujets âgés de 0–14 et 15–24 ans. En même temps, l'étude de la prévalence sérologique des marqueurs du virus de l'hépatite B dans la population italienne, a montré une baisse significative de la circulation du virus parmi les enfants et les adolescents ces dernières années. Par ailleurs, il a été noté une diminution significative de l'hépatite delta [468].

Des résultats comparables ont été rapportés par Stroffolini et coll. [400], qui observent dans leur étude une diminution de l'incidence des hépatites B aiguës passant de 10,4/100 000 en 1987 à 2,9/100 000 en 1997, dix ans après l'introduction de la vaccination contre l'hépatite B dans le calendrier vaccinal des enfants à 12 ans.

Dans deux villes d'Italie du sud, Afragola et Frattamaggiore, deux stratégies vaccinales ont été adoptées. À Afragola où la prévalence des porteurs chroniques de l'AgHBs est de 13,4 %, une vaccination universelle des nouveau-nés et des adolescents à 12 ans a été appliquée tandis qu'à Frattamaggiore où la prévalence est de 12,9 % seuls les groupes à risque ont été immunisés. Après 15 années de vaccination (1978–1993), on note une différence des résultats entre les deux politiques de vaccination. En effet, la prévalence des porteurs de l'AgHBs et de l'anti-HBc chez les personnes non vaccinées à Afragola, qui était respectivement de 13,4 et 64,7 % en 1978, est passée à 3 et 43,1 % en 1993. À Frattamaggiore la prévalence des deux marqueurs a également diminué ; elle est passée respectivement de 13,6 % et 81,4 % en 1978 à 7,4 % et 52,5 % en 1993. La réduction de la prévalence a été plus importante chez les enfants d'Afragola âgés de moins de 12 ans. Il a été également observé une diminution de prévalence du portage du virus de l'hépatite B chez les sujets non vaccinés, suggérant une baisse de transmission du virus.

Persistance des anticorps

La persistance de l'immunité sérique post-vaccinale est actuellement estimée selon les études entre 8 et 15 ans,

lorsque le titre post-vaccinal des anticorps anti-HBs est supérieur ou égal à 10 mUI/ml [42, 44, 112, 124, 148, 149, 281, 355, 382, 412, 428, 429, 459, 468].

D'après West et coll. [456], la mémoire immunologique chez les nouveau-nés vaccinés en période périnatale, persiste pendant au moins 12 ans et pour Belloni et coll. [42], le rappel serait inutile même si la vaccination a été effectuée avant l'âge de 6 mois ; il serait réservé seulement aux enfants ayant un taux d'anticorps anti-HBs post-vaccinal inférieur à 10 mUI/mL et un risque élevé d'exposition au virus.

L'étude des anticorps à l'âge de 6 ans des enfants vaccinés à la naissance, a montré que la moitié d'entre eux étaient séronégatifs, mais tous ont présenté un taux d'anticorps supérieur à 10 mUI/ml après rappel [377].

Pour le groupe européen de Consensus, la mémoire antigénique vis-à-vis de la vaccination contre l'hépatite B persiste pendant au moins 15 ans chez les personnes immuno-compétantes vaccinées [428].

Une étude effectuée en Chine par Liao et coll. [248], chez des enfants vaccinés entre 3 et 36 mois d'âge, avec un vaccin d'origine plasmatisque a montré une protection pendant au moins 15 ans.

Zanetti et Coll. [468] lors d'une étude multicentrique ont étudié chez 1 212 enfants vaccinés en 1991 par trois injections de vaccin contre l'hépatite B et chez 446 jeunes recrues vaccinés au cours de leur 12^e année le taux d'anticorps anti-HBs, anti-HBc et pour les sujets positifs pour l'anti-HBc l'antigène de surface (AgHBs) et l'ADN viral HB.

L'analyse des résultats a montré un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/l (valeur considérée comme protectrice) chez 779 enfants (64 %) des enfants dix ans après leur première vaccination et chez 398 (89 %) recrues. Un taux d'anticorps inférieur à 10 UI/l a été observé respectivement chez 433 enfants (36 %) et chez 48 recrues (11 %). Un seul enfant et 4 recrues étaient positifs pour l'anti-HBc, mais négatifs pour l'AgHBs et l'ADN viral. La moyenne géométrique du taux des anticorps était plus élevée chez les recrues que chez les enfants (234 UI/l versus 32 UI/L).

Un rappel était pratiqué dans les deux groupes lorsque le taux d'anticorps était inférieur à 10 UI/L. Cette injection supplémentaire a permis une augmentation importante du taux des anticorps chez 332/342 des enfants (97 %) et 46/48 des recrues (96 %), tandis que 10 enfants (3 %) et 2 recrues (4 %) sont restés négatifs ou présentaient un taux d'anticorps inférieur à 10 IU/L.

Tous les sujets ayant reçu deux injections supplémentaires (8 enfants et 2 recrues) ont présenté un taux d'anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/l un mois après la troisième injection.

En conclusion de leur étude, Zanetti et coll. [468] estime que *la mémoire immunologique persiste plus de dix ans après primo-vaccination chez les nourrissons et les adolescents et que l'injections de rappel ne semblerait pas nécessaire pour assurer une protection à long terme.*

Immunisation des nouveaux-nés de mère AgHBs positif

Le dépistage de l'AgHBs au sixième mois de grossesse, obligatoire en France depuis le 14 janvier 1992, devrait permettre une prévention efficace de la transmission périnatale du virus de l'hépatite B par l'immunisation systématique, à la fois passive et active, des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'AgHBs. Chez les enfants nés de mère antigène HBs positif la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections 0-1-6 mois. Le CSHPF, dans ses avis des 20 janvier et 23 juin 2006, recommande de suspendre l'utilisation du vaccin HBVaxPro® pour l'immunisation active des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B, et d'utiliser pour cette immunisation active, un des autres vaccins disponibles dans cette indication associée à l'administration en intramusculaire de 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs dans un site corporel différent. Un schéma à quatre doses est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg. L'efficacité de cette prévention doit être évaluée par un contrôle sérologique à la recherche de l'antigène HBs et au titrage des anticorps anti-HBs, effectués à partir de l'âge de 9 mois, si possible un à quatre mois après la dernière dose vaccinale. Mais, malgré cette politique de dépistage systématique de l'AgHBs pendant la grossesse, on estime à l'heure actuelle, que 20 % des femmes enceintes échappent à ce dépistage et que deux nouveau-nés sur cinq, nés de mère dépistée ne bénéficient pas d'une sérovaccination.

Pour une femme AgHBs positive, le risque de transmettre le virus de l'hépatite B au nouveau-né est de 10 à 40 % si l'AgHBs est absent ; il est de 70 à 90 % s'il est présent avec par la suite un risque élevé de portage chronique [271].

Cependant, l'efficacité de la sérovaccination à la naissance des enfants de mère infectée par le VHB n'est pas

totale, 10 à 15 % des nouveau-nés de mères positifs pour l'Ag-HBs et l'AgHBe sont infectés.

D'après West et coll. [456], 3,8 % des nouveau-nés de mères porteuses chroniques de l'AgHBs développent une infection malgré la vaccination associée à l'injection d'immunoglobuline, contre 70 % chez les non vaccinés. Aucune infection n'a été signalée chez les enfants ayant un taux d'anticorps anti-HBs post-vaccinal supérieur ou égal à 10 mUI/ml. Des résultats comparables ont été rapportés par Maynard et coll. [270, 271] et par Steven et coll. [396].

Tang et coll. [411] ont vacciné contre l'hépatite B en trois injections à un mois d'intervalle et un rappel un an après, 186 nouveau-nés de mère ayant un statut sérologique variable (AgHBs positifs plus ou moins AgHBe ou AgHBs négatif). Un mois après la 3^e injection tous les enfants, sauf un avaient un taux d'anticorps protecteur supérieur à 10 mUI/ml quel que soit le statut sérologique de la mère.

Entre 1993 et 1998 dans le cadre du dépistage anténatal de l'hépatite B à Amsterdam, 691 mères étaient AgHBs positives, dont 8,9 % étaient HBs et HBe positifs. La prévalence de l'antigène HBs était élevée chez les femmes Ghanéennes et plus faible chez les Sud-Asiatiques et les Allemandes. Chez 95,9 % des nouveau-nés la vaccination a été associée à l'injection d'immunoglobulines spécifiques dans les 24 heures après la naissance, et 99,7 % ont bénéficié d'une vaccination complète. Six semaines après la troisième injection, 85 % avaient un titre antiHBs de plus de 100 mUI/ml, 12 % entre 10 et 100 mUI/ml et 3 % inférieur à 10 mUI/ml. Les nouveau-nés de faible poids de naissance avaient un titre d'anticorps post-vaccinal plus bas [433].

Stratégies vaccinales

En 1991, l'OMS a recommandé la vaccination universelle contre l'hépatite B dans tous les pays de forte, moyenne ou faible endémie avant 1997. Le but actuel est d'introduire la vaccination contre l'hépatite B dans tous les pays et d'assurer une couverture vaccinale avec trois doses à 90 % en 2010 [89].

En l'an 2001, plus de 126 pays représentant 66 % des 191 États membres de l'OMS, ont adopté une politique nationale ou régionale pour une vaccination universelle des nourrissons et des adolescents. Dans le cadre de ce programme, 32 % des enfants âgés de moins d'un an ont reçu trois doses de vaccin. En 2001, le pourcentage des enfants vaccinés âgés de moins d'un an dans six régions de l'OMS est le suivant :

- Pacifique occidentale : 65 % ;
- Amériques : 58 % ;
- Europe : 45 % ;
- Méditerranée orientale : 41 % ;
- Asie du sud-est : 9 % ;
- Afrique : 6 %.

En mai 2003, au total, 151 des 192 pays membres de l'OMS (soit 79 %) ont adopté une vaccination universelle des enfants, et six membres, une vaccination des adolescents. Parmi les 137 pays qui ont adopté une vaccination universelle, 76 pays (soit 55 %) administrent la première dose de vaccin à la naissance [89].

Par ailleurs, il s'est avéré que la vaccination ciblée, des sujets à haut risque même très correctement appliquée, dans les pays à faible endémie, ne permet pas d'empêcher l'extension de la maladie [427].

La vaccination des nourrissons a un double intérêt : d'une part le vaccin peut être incorporé au calendrier vaccinal au même moment que les autres vaccinations (vaccin hexavalent), et d'autre part de prévenir l'hépatite B chez l'adolescent et l'adulte grâce à la persistance d'une solide mémoire immunitaire.

En Europe, l'Italie (1991), la Belgique (1999), l'Allemagne (1995), la Pologne (2000) et la Roumanie (1999), ont choisi de vacciner à la fois les nourrissons et les adolescents. La France a adopté en 1994 la vaccination des nourrissons et des préadolescents et en 1998, le secrétaire d'État à la santé a décidé de suspendre la vaccination systématique des préadolescents en milieu scolaire.

La couverture vaccinale des enfants de moins de 2 ans reste insuffisante en France. D'après l'étude des certificats de santé, elle est inférieure à 30 % en 2000, et à 28 % en 2001. En avril 2002, l'estimation de la couverture vaccinale dans la population générale a montré que 35,6 % des enfants de moins de 14 ans avaient reçu une seule dose de vaccin et 23,3 % ont reçu trois doses (respectivement 30,7 % et 17 % pour les enfants âgés de 1 à 2 ans). Ces taux passent dans la tranche d'âge 14–18 ans à 66,1 % avec au moins une dose et à 44,2 % vaccinés avec trois doses [21, 22].

La couverture vaccinale par le vaccin de l'hépatite B estimée lors des enquêtes menées en milieu scolaire 2001–2004, a nettement diminuée par rapport à celle estimée lors de la même enquête menée en classe de 3^e en 2000–2001. Elle est passée de 62,4 % pour 3 ou 4 doses validées à 42,4 % en 2003–2004. Elle est de

33,1 % chez les moins de 2 ans en 2001–2002 et de 24 % en maternelle [22].

D'autres pays européens ont introduit dans leur programme national la vaccination des nouveau-nés ou des adolescents : l'Espagne a introduit dans dix régions autonomes dès 1993, la vaccination des adolescents puis des nouveau-nés en 1998 ; la Bosnie et la Moldavie, la vaccination des nouveau-nés, en 1998 ; la Slovénie et la Suisse vaccinent seulement les adolescents à 11-15 ans depuis 1998.

Au total, 15 pays européens ont inclus dans leur calendrier vaccinal la recherche anténatale obligatoire de l'AgHBs, tandis que dans cinq autres pays aucune recherche n'est faite et dans quatre autres une recherche sélective. Dix-sept pays ont introduit dans leur politique vaccinale la vaccination universelle des nourrissons et des nouveau-nés, dont dix d'entre eux vaccinent aussi les adolescents. En 1999, le taux de couverture vaccinale disponible contre l'hépatite B chez les enfants varie entre 85 et 98,8 % et chez les adolescents entre 52 et 98 %.

Politique vaccinale : recommandations

Le CTV/HCSP préconise dans le calendrier vaccinal 2008, les recommandations relatives à la vaccination des groupes à risque contre l'hépatite B :

- a) vaccination systématique de tous les enfants dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination des nourrissons, ainsi que la vaccination des groupes à risque.
- b) nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs ;
- c) enfants accueillis dans les services et les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapée ;
- d) enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- e) enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité ;
- f) personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ;
- g) toxicomanes utilisant des drogues parentérales ;
- h) voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (essentiellement l'Afrique sub-saharienne, l'Asie, certains pays de l'Amérique centrale et du nord de l'Amérique du sud ; le risque doit être évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions du voyage, du type d'activités et d'éventuels risques iatrogènes ;

– i) personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie ;

– j) personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et d'autres produits biologiques soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets). À titre indicatif et non limitatif sont concernés :

- les professionnels de santé libéraux,
- les pompiers,
- les secouristes,
- les gardiens de prison,
- les éboueurs,
- les égoutiers,
- les policiers,
- les tatoueurs ;

– k) patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe) ;

– l) entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ;

– m) partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;

– n) personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

La stratégie de contrôle de l'immunité chez les personnes vaccinées après l'âge de 25 ans, en dehors des catégories j et k est à examiner au cas par cas en fonction de l'intensité de l'exposition et de la présence de facteurs de non-réponse à la vaccination.

La recommandation de suppression des rappels systématiques ne s'applique pas aux insuffisants rénaux chroniques dialysés chez qui une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur quel que soit l'âge.

Contre-indications

Le vaccin contre l'hépatite B est contre-indiqué dans les cas d'infections fébriles sévères, d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après une injection du vaccin.

Aux États-Unis, le CDC contre-indique la vaccination de routine par voie intra-dermique. Cette voie serait moins immunogène ; en fonction de l'étude, seulement 24 à 48 % des vaccinés présentent une séroconversion.

Grossesse et allaitement

L'effet de l'AgHBs sur le développement fœtal n'a pas été évalué. Cependant comme pour tous les vaccins inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets secondaires chez le fœtus. L'utilisation chez la femme enceinte nécessite que l'on mette en balance les avantages escomptés et les risques éventuels.

L'effet de l'administration du vaccin contre l'hépatite B lors de l'allaitement n'a pas été étudié ; toutefois, cette situation ne constitue pas une contre-indication.

Effets indésirables

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après une large utilisation du vaccin. Dans beaucoup de cas, la relation causale n'a pas été établie.

Les réactions locales le plus souvent rapportées sont ; douleur transitoire, érythème, induration, nodules liés à la présence d'adjuvant qui peuvent persister pendant plusieurs semaines.

Ont été rarement rapportés :

- fatigues, fièvre, malaises ;
- vertiges, céphalées, paresthésies ;
- augmentation transitoire des enzymes hépatiques ;
- arthralgies, myalgies ;
- éruption, prurit, urticaire.

Ont été très rarement rapportés :

- neuropathies périphériques (polyradiculonévrites, paralysie faciale), névrite optique, anaphylaxie, réaction à type de maladie sérique, syncope, hypotension ;
- atteintes démyélinisantes du système nerveux central (poussée de sclérose en plaques), survenant dans les semaines suivant la vaccination sans qu'un lien certain de causalité n'ait actuellement pu être établi : encéphalites, encéphalopathies, méningites ;
- arthrite ;
- symptômes évocateurs de bronchospasme ;
- œdème de Quincke, érythème polymorphe ;
- vascularite ;
- lymphadénopathie.

Les effets indésirables doivent être déclarés à l'Afssaps.

Vaccination contre l'hépatite B et atteintes démyélinisantes

D'après l'OMS [301], l'apparition de cas de sclérose en plaques après vaccination contre l'hépatite B ne constitue pas en soit la preuve d'une association entre la vaccination et la maladie relevant d'autre cause et n'est qu'une pure coïncidence.

Actuellement aucune donnée de laboratoire et clinique ne permet d'établir un lien entre la sclérose en plaques et le vaccin contre l'hépatite B.

Les études cherchant à déterminer une augmentation des nouveaux cas ou des poussées de sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes, n'ont pas montré une augmentation du nombre des cas chez les vaccinés par rapport au groupe témoin.

Les complications neurologiques après vaccination semblent survenir avec prédilection chez des patients les plus susceptibles de développer une sclérose en plaques (SEP) : sexe féminin, moyenne d'âge proche de 30 ans, surreprésentation du groupe HLA-DR2, antécédents de SEP dans la famille [170].

Une enquête nationale de pharmaco-vigilance a été initiée en 1994, en raison du signalement, à l'Agence du médicament (ancienne Afssaps), de troubles neurologiques évoquant des poussées de sclérose en plaques dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B. Depuis lors, dans le cadre de cette enquête trois études cas témoins ont été menées chez l'adulte. Les trois études aboutissent à une estimation du risque relatif de première atteinte démyélinisante centrale (PADC) après vaccination entre 1,4 et 1,8 selon les enquêtes et les modalités d'analyses retenues [132].

D'après Levy-Bruhl et coll. [245], il n'est pas possible à ce jour de conclure à une éventuelle responsabilité de la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue des accidents neurologiques notifiés dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B. Aucun signalement de PADC n'a été rapporté chez les enfants âgés de moins de 7 ans chez qui plus de 6 millions de doses de vaccin ont été administrés. Chez ceux vaccinés entre 7 et 15 ans, 26 signalements ont été recueillis pour environ 14 millions de doses administrés. Pour l'ensemble des tranches d'âge, les taux d'incidence de PADC attribuables à la vaccination, varient peu avec l'âge, le taux le plus bas est observé dans la tranche d'âge 10–12 ans. Même dans l'hypothèse la plus défavorable à la vacci-

nation, les taux de PADC restent inférieurs à 1 pour 100 000 vaccinés. Le nombre de PADC induites par la vaccination de 800 000 pré-adolescents se situerait entre 0,56 et 2,2 %.

Aux États-Unis, Aschério et coll. [27] ont étudié deux grandes populations d'infirmières vaccinées contre l'hépatite B, la première étude concerne 121 000 femmes âgées de 30 à 55 ans suivies depuis 1976 et la 2^e 116 671 âgées de 25 à 42 ans, depuis 1985. Ils ont recensé parmi elles 192 femmes atteintes de SEP dont 32 avaient reçu une vaccination contre l'hépatite B avant le diagnostic prouvé par un certificat de vaccination. Par ailleurs, 645 femmes ont été recrutées à titre de contrôle dont 534 en bonne santé, et 111 atteintes d'un cancer du sein. L'analyse des résultats de leur étude n'a pas montré d'association entre la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques chez les femmes.

Confavreux et coll. [106], dans l'analyse des résultats d'une étude de 643 malades atteints d'une sclérose en plaques préexistante en rémission depuis au moins 12 mois et ayant reçu au moins une vaccination durant cette période, ne trouvent pas d'augmentation du risque de rechute associée à la vaccination contre l'hépatite B, antigrippale ou antitétanique.

D'autres enquêtes effectuées chez les enfants, les adolescents, et les adultes n'ont pas montré de lien de causalité réelle entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'affections démyélinisantes [129, 130, 180, 290, 387].

En conclusion, d'après les différentes études des cas rapportés en France et dans la littérature médicale, *on ne peut pas mettre en évidence un lien de causalité entre la survenue de manifestation neurologique démyélinisante et la vaccination contre l'hépatite B.*

L'étude publiée par Hernan et coll. [190] contraste avec les conclusions rapportées ci-dessus. En effet, ces auteurs, ont mis en évidence pour la première fois en se basant sur des données britanniques, du GPRD (*General Practice Research Database*), une association entre la vaccination contre l'hépatite B et un risque accru de développer une SEP. Les auteurs se sont concentrés sur 163 patients atteints de SEP suivis depuis au moins trois ans dans le GPRD avant la date présumée de leurs premiers symptômes et les ont comparés à un groupe contrôle de 1 604 personnes indemnes de cette maladie. En analysant ces 163 cas, ils ont observé que la majorité des patients (141/152 soit 93,3 %), n'avaient pas été vaccinés contre l'hépatite B. La petite propor-

tion des patients vaccinés (11/152 soit 6,7 %) était trois fois plus élevée que chez les sujets contrôles (39/1 565 soit 2,4 %).

L'étude de Hernan présente cependant, des limites qui ne permettent pas d'étendre ses résultats à la population générale. Elle repose sur l'analyse d'un petit nombre de patients vaccinés présentant des facteurs de risques pour une hépatite B : professionnels de santé, voyageurs en zone d'endémie, prostituées, toxicomanes et patients avec atteinte hépatique ou rénale.

Le bilan de la Commission nationale de pharmacovigilance précise, pour les cas notifiés jusqu'au 31 décembre 2002, que « l'examen des caractéristiques des observations de SEP en termes d'âge, sexe, forme clinique, facteur de risque, délai d'apparition et type d'atteinte neurologique, ne permet aucunement de les différencier des SEP classiques ni d'affirmer la responsabilité du vaccin de l'hépatite B dans leur survenue. » La Commission nationale de pharmacovigilance reconnaît que l'étude de Hernan et coll. avait été réalisé selon une méthodologie correcte, mais formule des réserves sur des biais potentiels. Elle conclut, que *l'étude apporte des éléments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de SEP chez l'adulte.* Mais la prise en compte de l'ensemble des données disponibles ne permet pas de conclure à l'existence de cette association. Cependant un risque faible ne peut pas être exclu chez l'adulte. Ces conclusions doivent être considérées au regard du bénéfice attendu de la vaccination contre l'hépatite B.

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte neuropédiatrique française KIDSEP composée d'enfants âgés de moins de 16 ans chez lesquels, un épisode démyélinisant aigu du SNC a été diagnostiqué entre 1994 et 2003 *n'ont pas confirmé l'augmentation du risque de SEP chez l'enfant vacciné contre le VHB* [279, 280].

Il est important de noter que les résultats des enquêtes publiées depuis une vingtaine d'années ont démontré la sécurité du vaccin contre l'hépatite B chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents.

VACCINATION CONTRE LES MALADIES ENTÉRIQUES

L'utilisation des vaccins par voie orale prend une place sans cesse croissante, en raison de l'accumulation des

données sur le rôle de l'intestin dans l'immunité. Ainsi, toute une série de mécanismes pathogènes peuvent intervenir dans le cas des maladies intestinales d'origine bactérienne, depuis la production de toxines jusqu'à l'invasion microbienne. D'autres facteurs, étudiés de façon occasionnelle et superficielle, interviennent dans le degré de résistance de l'organisme, dépendant essentiellement de l'âge, de l'alimentation et de l'état physique du sujet.

Certains facteurs ayant un rôle antibactérien ont été étudiés. Ils interviennent dans le tube digestif ; il s'agit essentiellement de l'acidité gastrique, de la barrière physique constituée par le mucus recouvrant l'épithélium intestinal, de substances enzymatiques tels que les lysozymes et d'autres dont le rôle éventuel dans les mécanismes de défense n'est pas fixé mais qui ont été isolés à partir du suc gastrique et du suc intestinal.

L'OMS a privilégié la mise au point et le développement de vaccins contre les infections entériques du fait de leur gravité et de la mortalité importante qu'elles occasionnent dans les pays en développement, dont cinq vaccins sont prioritaires : contre le choléra, la fièvre typhoïde, les infections causées par les *Escherichia coli* entérotoxigènes, et la shigellose (dysenterie bacillaire) et les rotavirus.

Cependant, différents problèmes restent encore à préciser, quant à l'utilisation d'un vaccin. Malgré les résultats encourageants obtenus de nos jours, plusieurs facteurs restent encore à déterminer : la dose efficace, la forme d'administration, le rythme des vaccinations ainsi que des revaccinations et enfin la mesure de l'immunité locale.

Les succès de la vaccination antipoliomyélitique buccale ont relancé le problème de l'immunisation par voie orale contre les maladies intestinales bactériennes importantes : typhoïde, shigellose, choléra, rotavirus, et *Escherichia coli* entérotoxigène, responsables de maladies diarrhéiques chez le nourrisson et le jeune enfant, partout dans le monde, en particulier dans les pays en voie de développement.

Il est important de souligner qu'aucun des vaccins injectables contre les infections à entérobactéries n'est pleinement satisfaisant ; leur efficacité est incertaine et l'immunité qu'ils confèrent est généralement insuffisante est de courte durée.

Plusieurs vaccins vivants ont été mis au point : ils sont faciles à administrer mais nécessitent plusieurs doses, ce qui complique le schéma de vaccination. Certains

d'entre eux sont constitués de fractions antigéniques purifiées (vaccins sous-unités), d'autres sont des vaccins vivants atténués développés à partir d'un ou plusieurs gènes codant pour un facteur de virulence essentielle à la croissance in vitro de la bactérie. D'autres vaccins sont préparés à partir de mutants avirulents ou à partir de souches hybrides.

Fièvre typhoïde

La fièvre typhoïde constitue un problème majeur de santé publique, dans un grand nombre de pays en développement où elle sévit de façon endémique. La maladie est devenue rare dans les pays industrialisés grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène. Elle atteint surtout les voyageurs à l'occasion d'un séjour dans une région où l'hygiène est précaire.

La maladie atteint au moins 33 millions d'individus chaque année dans les pays en développement dont un demi-million en décède [78].

L'incidence de la maladie est particulièrement élevée chez les sujets de 5 à 19 ans.

Elle est rare avant l'âge de 5 ans. En France, elle existe à l'état sporadique ; une centaine de cas sont notifiés annuellement avec un taux d'incidence de 0,29 cas pour 100 000 habitants, dont 71 % surviennent après un séjour à l'étranger [177].

L'incidence de la maladie en France métropolitaine était de 0,13/100 000 à 0,14/100 000 en moyenne par an entre l'année 1998–2000. Dans les Dom-Tom elle est 2,5 fois supérieure à l'incidence métropolitaine.

Le vaccin inactivé tué à germes entiers conférait une protection réduite. Il nécessite plusieurs injections entraînant des effets secondaires et une immunité de courte durée. Il a été rarement utilisé pour contrôler la maladie dans des programmes de vaccination, à cause des réactions secondaires post-vaccinales locales et systémiques.

Deux vaccins contre la fièvre typhoïde bien tolérés et efficaces sont actuellement disponibles dans le monde :

- le vaccin polysaccharidique Vi développé en France est le Typhim Vi®, il est commercialisé par Sanofi Pasteur MSD et le Typhérix® par GSK. Chaque dose de vaccin contient 25 µg de polysaccharide ;
- le vaccin développé en Suisse par Germanier, le Ty21a®, est un vaccin vivant efficace par voie buccale. La souche utilisée pour la préparation de ce vaccin est

la souche Ty21a, totalement débarrassée de son activité pathogène par modifications irréversibles de la biosynthèse de la paroi cellulaire, mais ayant conservé son activité antigénique. L'efficacité de ce vaccin est liée à sa forme galénique et au nombre de doses administrées.

Les études effectuées en Egypte ont montré l'innocuité totale de ce vaccin et son effet protecteur dans 96 % des cas pendant au moins 3 ans, après prise orale de trois doses sous forme liquide avec du bicarbonate de soude [446] ; au Chili, par contre, le vaccin lyophilisé administré dans des capsules de gélatine ne s'est révélé efficace que dans 23 à 40 % des cas même après trois doses. De meilleurs résultats, avec une efficacité de 70 à 80 %, ont été obtenus lorsque le vaccin était administré dans des capsules à enrobage entérique, avec un effet protecteur de 50 % pendant 3 ans.

Simanjuntak et coll. [385], comparant en Indonésie l'efficacité du vaccin typhoïde Ty21a chez 20 543 personnes âgées de 3 à 44 ans contre placebo, trouvent des résultats nettement inférieurs à ceux obtenus en Egypte ou au Chili. Des meilleurs résultats ont été observés avec une efficacité protectrice de 53 % lorsque le vaccin était administré sous forme liquide contre 42 % sous forme de capsules entériques. Le vaccin typhoïdique Ty21a est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire et sida.

Un autre vaccin typhoïdique disponible en France depuis 1989, préparé à partir de l'antigène Vi extrait de la capsule de *Salmonella typhi*, a été mis au point par Pasteur Mérieux. L'évaluation sérologique et clinique de ce vaccin réalisé en France, au Chili et en Amérique du nord [403], a montré une séroconversion chez 95 % des vaccinés trente jours après vaccination par une seule injection. avec une persistance des anticorps pendant trois ans.

Dans leur étude, Arnolds et coll. [25] notent chez 103 adultes une séroconversion de 96 % après une seule injection. Dans une autre étude comparative entre le vaccin typhoïde Vi et le vaccin à germe tué, Cumberland et coll. [120] ont observé des réactions secondaires chez 18 % des vaccinés avec le Vi contre 59 % avec le vaccin à germes entiers.

L'étude menée au Népal [1] a montré, après 17 mois de surveillance, 73 % d'effet protecteur chez les vaccinés âgés entre 5 et 44 ans et 64 % après 21 mois de surveillance chez les enfants âgés de 5 à 15 ans en Afrique du sud [221]. Dans les deux études, le vaccin était très bien toléré. Des réactions secondaires locales au point

d'injection, à type de rougeur ou d'induration ont été observées dans 10 % des cas, et chez moins de 5 % des vaccinés une hyperthermie modérée, dont moins de 1 % supérieure à 38 °C.

Waheed et coll. [447], étudiant l'efficacité et la tolérance de la vaccination de 200 enfants âgés de 24 mois à 9 ans, randomisés en quatre groupes, en fonction de leur âge a montré l'efficacité du vaccin Vi après une seule injection chez les enfants âgés de moins de 5 ans ; mais le titre des anticorps était plus faible chez ces enfants âgés de courte durée de séjour,

L'immunité post-vaccinale apparaît environ 15 jours à trois semaines après l'injection. La durée de protection n'est pas encore exactement connue mais elle est estimée à au moins trois ans [221, 403].

Dix ans après vaccination de 83 enfants âgés entre 16 et 20 ans vaccinés à l'âge de 5–8 ans dont 40 avec le vaccin typhoïdique Vi et 43 avec le vaccin méningocoque A + C comme témoin, dans une région endémique de fièvre typhoïde, Keddy et coll. [217], ne trouvent aucune différence de la moyenne géométrique du titre des anticorps. Dans les deux groupes, 58 % des sujets contrôlés avaient un taux d'anticorps supérieur à 1 µg/ml. Deux des enfants vaccinés avec le méningocoque A + C avaient un taux d'anticorps Vi très élevé suggérant une infection récente. D'après ces auteurs il est difficile de savoir si la persistance des anticorps est due à la vaccination ou à l'infection typhoïdique dans une région endémique.

Une seule dose est nécessaire, elle est à administrer par voie intramusculaire. Les réactions secondaires observées après vaccination sont généralement modérées et de courte durée. Des réactions locales au point d'injection ont été observées telles que douleur, rougeur, œdème. Les réactions générales telles que fièvre, céphalées, nausées, malaise, arthralgies, myalgies sont plus rarement signalées.

En France la vaccination est particulièrement indiquée à l'occasion d'un voyage en pays d'endémie, chez les enfants âgés de plus de deux ans et les adultes.

Depuis le 18 janvier 1991, la primo-vaccination et un rappel tous les trois ans ne sont obligatoires que pour « les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale » [39]. Cette obligation ne concerne que les personnes exposées au risque de contamination, essentiellement celles qui manipulent des selles.

Le vaccin polysidique Vi ne doit pas être administré chez des sujets présentant une hypersensibilité à un composant du vaccin, ou chez ceux ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente. En l'absence de données sur sa tolérance, ce vaccin ne doit pas être administré pendant la grossesse, ni chez la femme qui allaite qu'en cas de risque élevé d'infection.

Lors d'une méta-analyse [141], 17 études concernant l'innocuité et l'efficacité de trois vaccins typhoïdiques ont été revues : le vaccin injectable à germes entiers, le vaccin oral Ty21a et le vaccin parentéral Vi, réalisées chez 1 866 951, sujets dont cinq études pour le vaccin Ty21a, deux pour le Vi et dix pour le vaccin à germes entiers. En conclusion de cette étude, les auteurs trouvent 73 % d'efficacité après deux doses de vaccin à GE, 51 % après trois doses de Ty21a, et 55 % après une dose de Vi. Le vaccin à GE et Ty21a seraient moins efficaces lorsque l'on administre moins de doses. La durée d'immunité est estimée à cinq ans pour le vaccin à GE, à quatre ans pour le Ty21a, et à deux ans pour le Vi.

Le vaccin à GE entier s'est révélé le plus réactogène. Après vaccination une hyperthermie est observée chez 15,7 % après vaccin à GE, chez 2,0 % après Ty21a et chez 1,1 % après Vi. Un œdème au point d'injection est noté chez 20 % après vaccination avec le vaccin à germes entiers. Le vaccin Ty21a était associé à des vomissements chez 2,1 % et de diarrhées chez 5,1 % des vaccinés. Un absentéisme scolaire ou un arrêt de travail a été observé après vaccin à germes entier.

Pour ces auteurs le vaccin Vi serait le vaccin de choix pour les voyages de courte durée de séjour, à savoir que l'efficacité au cours de la première année après vaccination est comparable à celle observée après vaccin à GE sans l'inconvénient des réactions secondaires observées.

Deux vaccins typhoïde Vi conjugués sont actuellement à l'étude : l'un avec la toxine labile LT d'*Escherichia coli* mis au point par Robbins et Schneerson [357], le second par Lin et coll. [250], avec un recombinant utilisant l'exotoxine détoxifiée de *Pseudomonas aeruginosa* (Vi-rEPA). Ce dernier vaccin s'est révélé efficace et bien toléré chez 11 091 enfants âgés de deux à cinq ans au Vietnam après l'administration de deux doses à six semaines d'intervalles, il a été observé 4 cas de fièvre typhoïde parmi les vaccinés, contre 47 dans le groupe ayant eu le placebo. L'étude du titre des anticorps a montré quatre semaines après la deuxième injection, une augmentation de dix fois du titre observé avant la vaccination avec une efficacité de 90 %.

Choléra

Depuis 1973, l'OMS ne recommande plus la vaccination anticholérique à l'entrée dans les territoires où le choléra sévit à l'état endémique, en raison de l'inefficacité du vaccin à combattre la diffusion de la maladie. Le vaccin parentéral à base de *V. cholerae* 01 inactivé existe depuis plus de 40 ans. Son effet protecteur est modeste et de faible durée. Ce vaccin, qui n'est plus commercialisé en France, n'a souvent pas l'activité requise : l'immunité conférée ne dure que trois à six mois. Par ailleurs, cette vaccination ne réduit pas le taux des infections asymptomatiques et surtout, elle donne une fausse impression de sécurité aux sujets vaccinés.

On connaît au total sept pandémies de choléra (tableau 19-1). Toutes les régions du monde ont continué de déclarer des cas de choléra dus à *Vibrio cholerae* (Vc), sérotype 01. La pandémie actuelle est due au biotype *El Tor* de Vc. Elle a commencé en Indonésie en 1961, puis des flambées sont apparues dans de nombreux pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du sud, puis elle a atteint le continent africain en 1970 et l'Amérique du sud au Pérou en janvier 1991, puis l'épidémie a rapidement progressé dans tous les pays d'Amérique latine. Depuis 1992, *V. cholerae* 0139, nouveau sérotype plus virulent que *El Tor*, s'est répandu dans une grande partie de l'Asie.

Tableau 19-1. Choléra : les sept pandémies D'après *Pour la Science* n° 252 (octobre 1998).

PANDÉMIE	DATES	RÉGIONS TOUCHÉES
Première	1817-1824	Asie, Afrique, Europe
Deuxième	1829-1837	Asie, Europe, Amérique, Afrique
Troisième	1840-1860	Asie, Europe, Amérique, Afrique
Quatrième	1863-1875	Asie, Afrique, Europe, Amérique
Cinquième	1881-1896	Asie, Afrique, Europe, Amérique
Sixième	1899-1923	Asie, Afrique, Europe
Septième	1961-1992	Asie, Afrique, Europe, Amérique

En 1994, plus d'un million de cas et près de 10 000 morts ont été déclarés pour l'ensemble des Amériques. Un déclin du nombre des cas notifiés s'est produit en 1996 et 1997, suivi par une nouvelle augmentation en 1998 le long de la côte péruvienne où l'incidence est passée de 17 760 en 1997 à 57 106 en 1998 puis en 1999, l'incidence a diminué de 86 %. En 1999, l'incidence mondiale était d'environ 254 000 cas dont 81 % en Afrique [300].

En 2000, de multiples flambées ont été signalées dans les populations habitants diverses îles de l'Océanie.

Avec la poursuite de la pandémie, le nombre des pays atteints ne cesse d'augmenter depuis cette date.

En 2002, 52 pays ont officiellement déclaré à l'OMS, un total de 142 311 cas et 4 564 décès. Le nombre des décès signalés a presque doublé par rapport à l'année précédente tandis que le nombre des cas a baissé. Le taux de létalité (TL) général a atteint 3,95 %, niveau plus élevé que celui observé en 2001 lié à la flambée de choléra en Afrique du Sud. Le TL est resté élevé dans les groupes vulnérables des zones à haut risque, pouvant atteindre 30 %. Avec 137 866 cas au total, l'Afrique comptait 97 % du total des cas de choléra déclarés. Le groupe sanguin O s'associe à une plus grande vulnérabilité aux formes graves du choléra [102].

En 2003, le nombre général des cas et des décès a diminué par rapport aux années précédentes. Quarante-cinq pays ont officiellement déclaré à l'OMS un total de 111 575 cas de choléra et 1 894 décès. Le taux de létalité général a été ramené à 1,74 %, mais reste élevé dans les zones à haut risque atteignant 41 %.

En 2005, 52 pays ont déclaré 131 943 cas dont 2 272 décès ce qui représente une hausse globale de 30 %.

En France un total de 129 cas de choléra importés a été déclaré entre 1973 et 2005 (3,9 cas par an en moyenne). La provenance des cas a évolué en fonction des décennies : 94 % étaient contaminés au Maroc et en Algérie dans les années 1980 mais aucun en 2000. En revanche l'Asie et l'Afrique de l'Ouest prédominent actuellement [413].

L'agent pathogène de la maladie est un bacille Gram négatif, *V. cholerae*. Trois sérotypes (Ogawa, Inaba, et Hikojima), ainsi que deux biotypes classiques et *El Tor* sont apparus au Bangladesh puis dans onze pays d'Asie. En 1992, un nouveau sérotype, dénommé *V. cholerae* O139 dit « Bengal » arrêtée en 1995.

La production de la toxine cholérique et la connaissance de son mécanisme d'action ont ouvert de nouvelles perspectives en matière de vaccination cholérique par voie orale. Il est admis actuellement que chaque molécule de toxine est constituée d'une sous-unité A active et de cinq sous-unités non pathogènes ; ce sont ces dernières qui induisent l'immunité locale après infection cholérique, d'où l'intérêt de ces sous-unités dans la préparation d'un vaccin.

L'immunité protectrice contre le choléra repose principalement, sur les anticorps produits localement dans la muqueuse intestinale et sécrétés à sa surface. Ces anticorps sont dirigés contre la toxine cholérique (TC), en

inhibant la colonisation et la multiplication bactériennes ainsi qu'en bloquant l'action de la toxine.

Il existe à ce jour *trois vaccins anticholériques oraux* dont l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité ont été démontrées. Ces vaccins sont disponibles dans certains pays et sont surtout utilisés par les voyageurs.

Le vaccin WC/rBS inactivé

Ce vaccin est constitué de germes entiers tués de *V. cholerae* 01, associé à une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (WC/rBS).

Dans le cadre d'un essai sur le terrain au Bangladesh, chez 62 285 sujets (enfants de 2 à 15 ans, femmes de plus de 15 ans et hommes de plus de 18 ans) on a administré trois doses par voie buccale : ce vaccin a conféré une protection de 85 % dans tous les groupes d'âge pendant six mois, une protection de 62 % pendant 12 mois et de 50 % après trois ans [103]. Après cinq ans de surveillance, la protection était inférieure à 50 % [432]. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, la protection diminue rapidement après les six premiers mois de surveillance pour disparaître au bout de trois ans.

Cependant, on note une réduction du nombre d'hospitalisations pour déshydratation sévère ou fatale, qui est passé de 52 % pour ceux vaccinés avec le WC/BS contre 67 % pour le groupe ayant reçu le vaccin WCV a été à germes entiers [103].

Un essai plus récent au Pérou a été réalisé chez des militaires jamais exposés à la maladie auparavant et appartenant presque exclusivement au groupe sanguin O—population plus vulnérable aux formes graves de la maladie [102]. L'administration de deux doses de WC/rBS à une ou deux semaines d'intervalle a montré une protection de 86 % vis-à-vis de *V. cholerae* 01 *El Tor*, 16 semaines après vaccination. En moyenne, la protection conférée par le vaccin pendant au moins trois ans se situe entre 50 et 60 % [36, 368].

Il s'est révélé par ailleurs, que ce vaccin bivalent protège à la fois contre le choléra et contre la diarrhée à *E. coli* entérotoxigène ETEC, dans au moins 71 % des cas. Peltola et coll. [320] ont vacciné 307 touristes avant leur départ au Maroc avec deux doses de vaccin cholérique bivalent (WC/BS), tandis que 308 autres ont reçu un placebo. Le vaccin a permis une réduction de 23 % des diarrhées parmi les voyageurs et une protection de 52 % contre ETEC, 60 % contre ETEC-LT, 50 % contre

les diarrhées associées à une salmonellose et 71 % contre ETEC et d'autres germes pathogènes.

Un vaccin WC/rBS obtenu par recombinaison génétique est produit par le laboratoire Socopharm en France sous le nom de Dukoral® (AMM en 2004 non remboursé par la Sécurité sociale). Il se présente sous forme de suspension blanchâtre et granulés effervescents blancs pour suspension buvable : flacon de suspension vaccinale de trois ml + sachet-dose de granulés, boîte d'une ou deux doses. Le vaccin doit être pris par voie orale. Ce vaccin n'est pas disponible en France.

Calendrier de la primo-vaccination

La primo-vaccination avec Dukoral® comprend deux doses pour les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. Les enfants de 2 à 6 ans doivent recevoir trois doses. Les doses doivent être administrées au moins à une semaine d'intervalles. Si plus de six semaines se sont écoulées entre les doses, la primo-vaccination doit être recommencée.

L'immunisation doit être terminée au moins une semaine avant l'exposition éventuelle au *Vibrio cholerae* 01.

Dose de rappel

Pour assurer une protection continue contre le choléra, une seule dose de rappel est recommandée après deux ans pour les adultes et les enfants de 6 ans et plus, et après six mois pour les enfants âgés entre 2 et 6 ans.

Mode d'administration

Le bicarbonate de sodium est présenté sous forme de granulés effervescents qui doivent être dissous dans un verre d'eau fraîche (environ 150 ml). La suspension vaccinale doit alors être mélangée avec la solution de bicarbonate de sodium et bue dans les deux heures qui suivent. Il faut éviter de boire et de manger une heure avant et une heure après vaccination. L'administration orale d'autres médicaments doit être évitée une heure avant et une heure après l'administration de Dukoral®.

Enfants âgés de 2 à 6 ans

La moitié de la solution de bicarbonate de sodium doit être éliminée et la partie restante (environ 75 ml) est mélangée au contenu intégral du flacon renfermant le vaccin, à 2,5 %, la sous-unité B étant rapidement dénaturée par l'acidité gastrique.

Le vaccin CVD 103-HgR vivant atténué

Un vaccin cholérique vivant atténué, la souche CVD 103-HgR de *V. cholerae* 01 obtenue par manipulation génétique est disponible depuis 1994. Les essais cliniques effectués avec ce vaccin en Afrique, en Amérique latine [169, 226, 417] et en Asie ont montré l'innocuité et l'immunogénicité après l'administration d'une dose de ce vaccin avec un effet protecteur supérieur à 90 % (94-100 %), contre le choléra modéré ou sévère. L'effet protecteur général des diarrhées dues au biotype classique est de 82 à 100 % et contre *El Tor*, de 62 à 80 %.

En Indonésie, un essai randomisé contre placebo effectué avec le vaccin CVD 103-HgR chez 65 000 sujets a montré après la prise orale d'une dose, une protection de 60 % pendant six mois après la vaccination, et seulement 24 % au cours de la première année [356].

À l'inverse du vaccin WC/rBS où l'on a observé un taux de séroconversion comparable chez les sujets du groupe sanguin O par rapport aux autres vaccinés, les essais cliniques réalisés avec le vaccin CVD 103-HgR ont montré une moyenne géométrique du titre des anticorps post-vaccinaux plus élevée chez les sujets du groupe sanguin O [102].

Un vaccin oral vivant atténué renfermant la souche classique *V. cholerae* CVD 103-HgR obtenue par manipulation génétique, produit par le *Suiss Serum and Vaccine Institute*, est homologué dans certains pays d'Amérique latine, en Finlande, au Canada, en Suisse et aux Philippines sous le nom d'Orochol® et de Mutacol® en Amérique du nord [351]. Ces deux vaccins n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché en France.

Ce vaccin est administré par voie orale en une dose une heure avant le repas. Au moment de l'emploi, le vaccin est mélangé à un tampon bicarbonate et d'acide ascorbique contenu dans un deuxième compartiment.

L'immunité apparaît huit jours après vaccination ; elle persiste pendant au moins six mois [404, 362]. Comme tout vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué chez les personnes atteintes de déficit immunitaire. On peut, si nécessaire, vacciner avant l'âge de deux ans en sachant que la réponse immunitaire sera moins bonne. Un intervalle d'une semaine doit être respecté entre le traitement par chloroquine et la vaccination, tandis que la méfloquine ne diminue pas la réponse immunitaire [362]. L'administration du vaccin typhoïdique Ty21a doit être séparée du vaccin CVD 103-HgR d'au moins huit heures à cause du tampon

contenu dans ce vaccin, quoique les deux vaccins puissent éventuellement être combinés [225, 362].

Aucune étude contrôlée n'a encore été réalisée chez les femmes enceintes, on ne doit les vacciner avec le CDV 103–HgR que si elles courent un risque élevé de contracter le choléra. Le vaccin est aussi contre-indiqué chez les sujets atteints de phénylcétonurie [362].

La principale indication de ce vaccin est pour les voyageurs se rendant en zone de forte endémie, lorsque les conditions d'hygiène sont précaires. En général le risque de développer un choléra par mois de séjour dans un pays en développement est estimé de 0,01 à 0,001 %. Pour une protection rapide, on préférera le vaccin CDV 103–HgR dont l'effet protecteur est obtenu sept jours après l'administration d'une seule dose ; tandis que le vaccin WC/rBS nécessite deux doses séparées par un intervalle d'une semaine et la protection n'est acquise qu'une semaine après l'administration de la deuxième dose.

Au Bangladesh, l'apparition, du sérotype *V. cholerae* 0139 dit « Bengal », a conduit à recentrer les efforts sur le développement d'un vaccin anticholérique efficace, à savoir qu'aucun des vaccins actuels n'est efficace contre cette souche [405].

Coster et coll. [111] ont développé, un vaccin vivant atténué contre le *V. cholerae* 0139 produit par génie génétique. Les premiers résultats observés par ces auteurs, lors de leur étude, ont montré l'efficacité de ce vaccin chez 83 % des vaccinés ainsi que sa bonne tolérance.

Un vaccin préparé à partir de la souche Pérou-14 s'est révélé efficace contre le choléra *El Tor* après l'administration d'une dose par voie orale chez des volontaires.

Deux candidats vaccins le CVD 111 et le Pérou 15 contenant la souche *V. cholerae* produit par une délétion génétique spécifique du gène codant pour la sous-unité A de la toxine cholérique, tout en maintenant l'expression de la sous-unité B immunogène sont testés en essais cliniques. Ils sont actuellement en cours d'évaluation visant à déterminer leur innocuité et leur efficacité.

Le vaccin CVD 111 a fait l'objet d'études cliniques aux États-Unis, à Panama et au Pérou en association avec le CVD 10–HgR. L'analyse des résultats a montré la compatibilité de cette association et une séroconversion vis-à-vis des deux biotypes [406].

Vaccination contre *E. coli*

Entérotoxigène (ETEC)

L'OMS estime la morbidité annuelle des diarrhées dans les pays en développement, chez les enfants âgés de moins de 5 ans, à 1,5 milliard d'épisodes par an, entraînant environ trois millions de décès. *E. coli* entérotoxigène (ETEC) est l'agent entéropathogène le plus isolé. Il est responsable de 210 millions d'épisodes diarrhéiques et d'environ 380 000 décès chaque année. L'incidence de la maladie atteint son pic au cours de la première année de vie pour diminuer ensuite avec l'âge [306].

ETEC possède un nombre important d'antigènes qui interviennent dans la pathogenèse de la maladie. Il produit des entérotoxines LT (thermo-labile) apparenté immunologiquement à la toxine cholérique et ST (thermo-stable), non immunogène. Par ailleurs, divers facteurs de colonisations CFAs comportent plusieurs variétés : CFA/I, CFA/II, et CFA/IV. D'autres facteurs des pilis ou « *fimbriae* » permettent à la bactérie d'adhérer à l'épithélium intestinal.

Un vaccin anti-ETEC efficace doit contenir les principaux facteurs de colonisation, soit dix ou plus, des différents antigènes CFAs ; ce qui rend la production d'un vaccin difficile.

Ces dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans la mise au point de candidats vaccins oraux tués. Jertborn et coll. [203], ont étudié l'efficacité et l'immunogénicité de deux différents lots d'un vaccin ETEC inactivé oral contenant un mélange d'un rCTB et de plusieurs facteurs de colonisations chez des volontaires adultes suédois. L'administration de deux doses de vaccins à deux semaines d'intervalle a induit une réponse significative des cellules sécrétrices d'anticorps (ASC). L'évaluation de la réponse en IgA/ASC contre CFA/I, CFA/II et les facteurs CS4 et CS5 de CFA/IV était de 63-81 % pour un lot et de 80-93 % pour le second, et à 100 % contre CTB pour les deux lots.

Lors d'un essai clinique réalisé en Egypte, Savarino et coll. [371] ont évalué l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin oral anti-ETEC tué contenant le germe entier et un recombinant de la sous-unité B de la toxine cholérique (ETEC/rCTB), chez 76 adultes âgés entre 21 et 45 ans, dont 38 ont reçu deux doses de vaccin à deux semaines d'intervalle et 38 un placebo. Le vaccin a été très bien toléré, il n'a pas été observé des réactions sévères. La proportion des réponses des IgA/ASCs plasmatiques après la première ou la deuxième dose de vaccin

était supérieure à 83 % pour tous les antigènes sauf pour CS1 (69 %).

Dans une autre étude, Savarino et coll. [371] ont étudié l'innocuité et l'efficacité du vaccin inactivé ETEC/rCTB, chez 245 enfants égyptiens dont 120 d'âge scolaire et 125 d'âge préscolaire. Après l'administration de deux doses de vaccin à deux semaines d'intervalle. Les IgA/ASC contre les antigènes de colonisation étaient de 100 % chez les enfants âgés de 6-12 ans, et 95 % chez ceux âgés de 2-5 ans.

Au Bangladesh, Qadri et coll. [346] ont vacciné, par voie orale en deux doses à sept jours d'intervalle, 11 adultes (moyenne d'âge 25 ans) et 21 enfants (moyenne d'âge 4 ans et demi) avec un vaccin tué par le formol, contre les souches ETEC exprimant les facteurs de colonisations CFA/I CFA/II, CFA/IV associé à la sous-unité B de la toxine cholérique rCTB. Le pic de la réponse post-vaccinale des IgA/ASC a été observé sept jours après la première dose. Les réponses des ASC vis-à-vis des facteurs de colonisations (CFs) ont augmenté de 29 à 46 fois chez les adultes et de 13 à 24 fois chez les enfants. L'étude des IgA/ASC vis-à-vis de rCTB a montré une augmentation de 426 fois chez 100 % des vaccinés après la première dose chez les adultes et de 46 fois chez 96 % des enfants. Une augmentation du taux des anticorps IgA plasmatiques a été observée contre CFA/I ainsi que des IgA et IgG contre rCTB ; 80 % des adultes et 86 % des enfants avaient des anticorps contre rCTB dans les selles, et 67 % contre CFA/I chez les enfants et les adultes.

Des progrès importants sont intervenus dans le développement et l'évaluation de nouveaux vaccins vivants inactivés contre les diarrhées à ETEC. Les essais cliniques en phase 2 ont été réalisés avec ces vaccins dans plusieurs pays. Ils ont établi l'innocuité et l'immunogénicité de ces vaccins induisant une réponse significative des cellules sécrétrices d'anticorps ASC reflétant l'immunisation de la muqueuse contre les rCB et CFA.

Un vaccin anti-ETEC serait intéressant pour les voyageurs en provenance des pays industrialisés se rendant dans les pays en développement. Le risque de diarrhées au cours d'un bref séjour dans ces pays est d'environ 50 %, la plupart des épisodes surviennent au cours de la première semaine, dans environ 35 % des cas on a isolé des ETEC. Aucun vaccin n'est actuellement disponible dans le monde.

Entérohémorragique (EHEC)

L'EHEC, ou *E. coli* produit une toxine de type shiga ou STEC (*Shiga Toxin E. Coli*), bien qu'on réserve en général EHEC aux bactéries responsables des diarrhées sanglantes. Du point de vue clinique, les STEC sont responsables d'infections asymptomatiques ou de diarrhées sanglantes graves pouvant provoquer un syndrome urémique hémolytique (SUH). Le sérotype le plus connu dans ce groupe est 0157/H7 STEC.

Les données recueillies dans les populations indiquent que les infections à 0157/H7 STEC ont la plus grande incidence chez les enfants âgés de moins de 10 ans chez qui on observe la majorité des cas de SUH, et 40 % des cas surviennent chez des sujets ayant dépassé le stade de l'enfance. Les taux d'hospitalisation et de mortalité augmentent avec l'âge.

Les bovins, ainsi que d'autres ruminants sont les principaux réservoirs de l'infection. La contamination se fait par contact direct avec des animaux d'élevage, mais surtout par la consommation de viande hachée crue ou insuffisamment cuite, qui constitue la principale voie de transmission à l'homme. Divers légumes et fruits frais, ainsi que les produits laitiers non pasteurisés et plus rarement l'eau peuvent être responsables d'une contamination.

Aucun vaccin n'est actuellement disponible. Plusieurs candidats vaccins rapportés par l'OMS [306] sont en cours d'étude. Trois vaccins comportent un LPS 0157 détoxifié lié par covalence faisant appel à l'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA) est en cours d'évaluation en phase 1 chez des volontaires adultes. Ces vaccins ont été bien tolérés et ont induit la production d'anticorps spécifiques anti-0157 chez tous les vaccinés.

Des chercheurs japonais sont actuellement en train de mettre au point des candidats vaccins vivant atténués 0157/H7/STEC exprimant une holotoxine détoxifiée de type Shiga (Stx), obtenue par génie génétique, ou comportant une sous-unité de la Stx, ou à base de cellules entières de 0157/H7 STEC irradiées au cobalt, tous ces candidats vaccins n'ont pas dépassé le stade expérimental chez l'animal.

Vaccination contre la shigellose

C'est en 1896 que Shiga isole pour la première fois lors d'une épidémie de dysenterie au Japon une bactérie gram-négatif qu'il dénomme *Shigella*. Quatre ans plus tard, étudiant des cas de dysenterie aux Philippines,

Flexner décrit un bacille comparable au bacille de Shiga.

Actuellement on distingue 4 groupes de *Shigella* différents du point de vue sérologique :

- groupe A : *S. dysenteriae* (10 sérotypes) ;
- groupe B : *S. flexneri* (6 sérotypes) ;
- groupe C : *S. boydii* (15 sérotypes) ;
- groupe D : *S. sonnei*, découvert par un médecin danois dénommé Sonne » (un seul sérotype).

La shigellose sévit à l'état endémique dans le monde entier. Elle est responsable d'au moins 600 000 décès par an. Dans les pays en développement, la schigellose touche principalement les enfants âgés de 1 à 4 ans, mais lors des épidémies dues à la *shigella dysenteriae* type 1 tous les groupes d'âges peuvent être atteints. Généralement, *S. sonnei* est plus commune dans les pays industrialisés et *S. flexneri* dans les pays en développement, il est à signaler cependant que les deux souches sont responsables des endémies. La *S. dysenteriae* serait responsable à la fois des épidémies et des endémies.

La morbidité et l'importance de la mortalité dues aux shigelloses, lors d'épidémies graves, ainsi que la résistance de certaines souches aux antibiotiques et l'efficacité limitée des mesures actuelles de lutte contre l'infection ont stimulé les recherches pour mettre au point des vaccins efficaces.

Les nombreuses tentatives faites entre 1940 et 1970 n'ont pas permis d'élaborer des vaccins à la fois efficaces, inoffensifs et faciles à administrer. Ces dernières années, cependant, grâce au génie génétique, on a pu analyser les déterminants importants de la pathogénicité et de l'immunogénicité bactérienne, facilitant ainsi la mise au point de souches bactériennes définies, qui se prêtent à la production de vaccins contre les shigelloses.

Les recherches concernant les vaccins anti-shigelloses buccaux dont aucun n'est disponible actuellement, peuvent se répartir en quatre grandes catégories. Les résultats d'un essai clinique de phase II après un essai de phase I d'un vaccin oral contre *Shigella dysenteriae* sérotype 1 nommé SC599, responsable de la forme épidémique de la shigellose ou dysenterie bacillaire, viennent d'être publiés dans la revue *Vaccine* 2009. Ce vaccin, élaboré par une équipe de l'Institut Pasteur en collaboration avec l'Inserm U 786 et l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, s'est révélé bien toléré et induit une réponse immunitaire dont le niveau laisse présager une protection satisfaisante après une seule

administration par voie orale chez les personnes exposées à la maladie en zone d'endémie.

Des mutants atténués de shigelle (Istrati T32 et mutants streptomycino-dépendants SmD de divers sérotypes de *S. flexneri* et *S. sonnei*) ; ces vaccins conféraient une protection variable d'une étude à l'autre et avaient pour inconvénient majeur de nécessiter des doses élevées multiples et des rappels fréquents.

Des hybrides mutants dépourvus de pouvoir invasif, codant la production de lipopolyside, soit de *S. flexneri* 2a, soit de *S. dysenteriae* 1, ont été mis au point par transfert à des shigelles pathogènes des segments chromosomiques spécifiques dans *E. coli* k12. Le transfert de ces segments aboutit à une série de dérivés hybrides dépourvus de pouvoir invasif et de toxicité, protégeant le singe contre la shigellose expérimentale ; aucun essai sur le terrain n'a été entrepris pour étudier l'efficacité de ces souches.

Des souches d'*E. coli* 08, contenant des gènes codant pour les antigènes somatiques et spécifiques de groupes de *S. flexneri* 2a ou de *S. dysenteriae* 1 ont été expérimentés comme vaccins. Lors des essais effectués sur des volontaires adultes dans des études d'exposition expérimentale, les résultats obtenus se sont révélés négatifs.

D'autres bactéries porteuses qui expriment les antigènes de shigelle ont été utilisées comme vaccin. Les plasmides codant la production d'un antigène de shigelle sont intégrés dans des souches atténuées porteuses, telle que la souche Ty21a de vaccin typhoïde, pour donner des vaccins hybrides buccaux. Ces souches confèrent à la fois une protection contre la fièvre typhoïde et les shigelloses. Elles apparaissent d'une efficacité variable en fonction des lots utilisés.

Actuellement aucun vaccin contre la shigellose n'est disponible dans le monde. Certains vaccins sont en cours d'étude chez des volontaires. Les recherches entreprises s'orientent vers la mise au point de vaccins à sous-unités conjugués des vaccins à base de protéosome de *S. Flexneri* 2a ou de nucléoprotéine de Shigelle.

Un vaccin antishigellose a été préparé à partir du sérotype 2a de *Shigella flexneri*, souche SC602 ayant subi une mutation, dont le but est de réduire le passage intra et intercellulaire de la souche SC602 dans les tissus tout en affectant sa survie. L'administration d'une dose par voie orale de ce candidat vaccin chez des volontaires adultes, a déterminé une protection de

100 % contre les shigelloses sévères après administration de la souche virulente de *S. flexneri 2a*.

Vaccination contre les rotaviroses

Les rotavirus sont la cause la plus fréquente des diarrhées aiguës sévères, partout dans le monde, chez le nourrisson et le jeune enfant avant l'âge de 3 ans. On estime annuellement à plus de 25 millions le nombre des consultations et à plus de 2 millions le nombre des hospitalisations qu'elles entraînent au niveau mondial. Dans les pays en développement on estime à 527 000 le nombre d'enfants âgés de moins de 5 ans qui meurent d'une diarrhée à rotavirus Chaque année. Plus de 85 % de ces décès surviennent dans les pays à faible revenu d'Afrique et d'Asie. Il existe une grande diversité de souches virales, mais la plupart des rotaviroses humaines sont dues à 5 sérotypes transmis par voie féco-oral. et sont responsables de 98 % des infections à rotavirus [308].

En Europe la mortalité due au rotavirus est de l'ordre de 200 par an. Deux millions huit cas surviennent chaque année chez les enfants âgés de moins de 5 ans soit une incidence entre 2 et 6 %. L'incidence est nettement plus élevée chez les enfants âgés entre 6 et 23 mois (75-85 %). Ils sont à l'origine de 700 000 consultations et 50 000 hospitalisations.

Aux États-Unis, plus de 3 millions de cas surviennent chaque année. Ils sont à l'origine de 570 000 consultations, de 55 000 hospitalisations et de 20 à 40 décès.

En France, l'infection à rotavirus serait responsable de 182 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 3 ans dont 97 000 diarrhées sévères. Le nombre annuel de décès dû à ces infections est estimé de 7 à 20 cas en moyenne, le nombre annuel d'hospitalisations lié à ces infections à 18 000 et le coût annuel de l'infection est estimé à 28 millions d'euros pour le système de santé dont 80 % sont imputables aux hospitalisations [274].

Par ailleurs, des cas d'invagination intestinale ont été observés lors d'une rotavirose [287].

Du premier janvier 1997 au 31 décembre 2000, 724 enfants ont été hospitalisés pour gastro-entérite aiguë communautaire dans le service de pédiatrie générale de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris : 706 d'entre eux ont subi des examens bactériologiques et virologiques Un rotavirus a été mis en évidence chez 359/706 enfants, soit 51 % des gastro-entérites aiguës communautaires (GEAC) hospitalisés en urgence.

Un des résultats importants de cette étude est le jeune âge des enfants hospitalisés pour diarrhée à rotavirus ; 22,6 % étaient âgés de trois mois ou moins, 50,2 % de 6 mois ou moins et 81 % d'un an ou moins [285].

Les rotavirus appartiennent à la famille des réoviridés, comportant un ARN segmenté et six protéines de structure. La classification des groupes repose sur l'antigène de capsid interne, et seuls les rotavirus du groupe A jouent un rôle étiologique dans la maladie des enfants. Les deux protéines de structure de la capsid externe, la glycoprotéine VP7 ou protéine G et la protéine VP4 ou protéine P définissent les sérotypes du virus. Dix sérotypes sont décrits chez l'homme mais les sérotypes G1-G4 sont les plus fréquemment associés à la diarrhée.

Les premiers vaccins antirotavirus utilisaient des souches atténuées de rotavirus d'origine bovine ou simienne par passage en culture cellulaire.

Les essais effectués en Gambie, et au Rwanda, avec un vaccin vivant atténué souche bovine, n'ont conféré qu'une faible protection, même après trois doses. Ces études n'ont pas confirmé les premiers résultats obtenus par Vésikari et coll. [439], qui trouvent une protection significative chez 88 % des vaccinés après la prise orale d'une seule dose et induit une protection d'au moins deux ans.

D'autres essais cliniques réalisés aux États-Unis [464], en Finlande [256], en Suède et au Venezuela [323] avec un vaccin vivant atténué, constitué par un rotavirus de singe Rhésus (RRV-1), ont montré que ce vaccin détermine une protection contre les diarrhées graves chez le très jeune nourrisson après l'administration d'une seule dose.

Avant l'introduction du vaccin antirotavirus dans le calendrier vaccinal aux États-Unis, l'incidence des invaginations intestinales d'après 27 études publiées, est de 5 cas sur 10 054 (0,05 %) parmi les vaccinés contre un cas sur 4 633 (0,02 %) dans le groupe témoin [351].

Du fait de l'efficacité relative des vaccins monovalents à souche unique, on a mis au point des vaccins polyvalents réassortis, préparés à partir de souche de rotavirus humains et simiens (Rhésus).

Le seul vaccin antirotavirus autorisé aux États-Unis en 1998, a été retiré du marché après l'observation d'une augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë chez les enfants vaccinés, avec le vaccin réassorti, RRV-TV (RotaShield®) [84]. Il s'agit d'un vaccin

vivant atténué oral contenant quatre souches de rotavirus, une souche virale simienne (rhésus) de sérotype G3, et trois souches réassortantes rhésus humaines de sérotypes G1, G2, et G4. Ce vaccin est administré par voie orale à raison de trois doses à trois semaines d'intervalle à partir de l'âge de six semaines.

Les études cliniques de ce vaccin versus placebo réalisées aux États-Unis et en Finlande, ont montré son efficacité entre 49 et 68 % contre n'importe quel épisode diarrhéique, de 61-100 % contre les gastroentérites sévères et de 100 % contre les épisodes de déshydratation [204, 352].

Bernstein et coll. [48] ont observé 90 % de séroconversion après vaccination par le RRV-TV, cependant la séroconversion vis-à-vis des rotaviroses humaines G1 et G4 était moins importante estimée à 14-31 %. Une réduction de 50 % des rotaviroses et une protection de 57 % contre les diarrhées ont été observées pendant deux ans après l'administration de trois doses.

D'autres études ont montré une protection contre les gastro-entérites sévères chez plus de 80 % des vaccinés avec le RRV-TV [104].

Dans l'ensemble, le vaccin est bien toléré. Le principal effet secondaire observé est une hyperthermie à 38 °C chez 30 % des vaccinés contre 4 % pour le groupe placebo survenant trois à cinq jours après vaccination. Une augmentation du taux des diarrhées a été notée chez les vaccinés par rapport au groupe placebo, après la première dose. L'étude finlandaise montre une protection de trois ans contre les formes sévères de gastroentérites [204].

L'innocuité et l'efficacité du vaccin RRV-TV avec un vaccin dix fois moins titré ont été évaluées lors d'un essai prospectif randomisé en double aveugle chez 540 nourrissons brésiliens après l'administration de trois doses par voie buccale, aucune différence significative entre le groupe vacciné et le groupe placebo n'a été observée en ce qui concerne les diarrhées ou les vomissements après l'administration des doses. Une légère hyperthermie a été observée chez 2 à 3 % des vaccinés trois à cinq jours après la première dose mais pas lors des deux autres. La surveillance clinique après vaccination a montré la première année, un effet protecteur faible estimé à 57 % et à 12 % seulement au cours de la deuxième année [251].

Des résultats comparables ont été observés par Lanata et coll. au Pérou après administration de la première ou des trois doses de vaccin faiblement titrés, n'ont pas

observé de protection contre les diarrhées en général, en revanche, ils ont noté un taux protecteur de 35-66 % contre les diarrhées sévères particulièrement contre les épisodes causés par le sérotype G1.

L'étude conduite au Venezuela par Perez-Schael et coll. [323] a montré pour la première fois dans un pays en développement, l'efficacité contre les rotavirus du vaccin tétravalent RRV-TV. L'étude en double aveugle portant sur 2 207 nourrissons a montré, après deux ans de surveillance, une diminution de la fréquence des diarrhées sévères de 88 %, la déshydratation de 75 % et l'hospitalisation de 70 %. Par ailleurs, dans cette étude, 15 % des enfants du groupe placebo ayant eu une gastroentérite excrétaient dans les selles le virus vaccinal associé à un rotavirus sauvage indiquant une transmission horizontale du virus sauvage.

D'après Perez-Schael, la mortalité occasionnée par la diarrhée à rotavirus est estimée à 1/6 000 chaque année chez les enfants âgés de moins d'un an. Ainsi sur 600 000 naissances annuelles au Venezuela, 100 décès peuvent être dus au rotavirus. Si le risque d'invagination intestinale associé au vaccin est de 1/10 000 on peut estimer à 60 cas et 15 décès le nombre de cas attendu.

Au cas où l'on arrête la vaccination, 15 décès par invagination intestinale seront évités mais 80 % des enfants peuvent mourir par diarrhée à rotavirus (le vaccin préviendrait d'après cet auteur 80 % des décès). C'est ce mode de calcul que l'on doit prendre en considération afin de déterminer les décisions à prendre propres à chaque pays en développement.

Avant la mise sur le marché des candidats vaccins contre les rotavirus, l'étude de 27 essais cliniques a montré 5 cas d'invagination intestinale aiguë chez 10 054 enfants vaccinés, avec une incidence de 0,05 % contre un cas sur 4 633 (0,02 %) dans le groupe placebo [352], la différence n'est pas significative.

En août 1998, l'ACIP et l'Académie Américaine de Pédiatrie, ont recommandé la vaccination systématique des enfants aux États-Unis, avec le vaccin anti-rotavirus tétravalent RRV-TV à 2, 4 et 6 mois. Entre septembre 1998 et juillet 1999, 1 million et demi de doses ont été administrées à 800 000 nourrissons, 15 cas d'invagination intestinale ont été notifiés souvent une semaine après la première dose [85].

Du fait de la mise en évidence d'une relation de cause à effet entre l'administration du vaccin et la survenue d'invagination intestinale aiguë, le vaccin a été arrêté

puis le fabricant a retiré du marché le vaccin neuf mois après son introduction.

Kramarz et coll. [229], lors d'une étude rétrospective de 463 277 enfants âgés entre 1 et 11 mois dont 56 253 ont été vaccinés avec le RRV-TV avec au total 91 371 doses administrées. Le taux d'incidence des invaginations intestinales observées trois à sept jours après vaccination, était de 25 pour 100 000 par an parmi les patients non vaccinés, contre 340/100 000 par an chez les vaccinés. Le risque de développer une invagination intestinale est estimé d'après ces auteurs à un cas pour 11 073 enfants vaccinés.

Murphy et coll. [288] ont étudié, dans 19 États américains sélectionnés, une association éventuelle entre la vaccination contre le rotavirus et l'invagination intestinale, chez des enfants hospitalisés entre Novembre 1998 et Juin 1999, âgés au moins d'un mois et moins de 12 mois. L'analyse des résultats a montré que chez 74 des 429 enfants (17,2 %) et 226 des 1 763 (12,8 %) du groupe contrôle atteints d'invagination intestinale, ont été vaccinés. Le risque le plus important a été observé 3 à 14 jours après vaccination ; il est estimé d'après ces auteurs à un cas entre 4670 et 9474 enfants vaccinés.

D'autres vaccins sont en cours d'étude. Bernstein et coll. [49] ont évalué un vaccin vivant atténué, obtenu à partir d'un rotavirus d'origine humaine souche G1 89-12, chez des enfants âgés de 10 à 16 semaines bien portants. Le vaccin était bien toléré, une hyperthermie $\geq 38^{\circ}\text{C}$, a été observée trois à quatre jours après la première injection chez 19 % des vaccinés, contre 5 % chez le groupe contrôle. Aucune différence n'a été constatée dans la proportion des enfants ayant présenté une diarrhée ou des vomissements parmi les vaccinés par rapport au groupe placebo. Une efficacité de 89 % contre n'importe quelle maladie à rotavirus a été observée. L'immunogénicité, d'après ces auteurs, était très élevée une séroconversion a été observée chez 94,4 % des vaccinés ; 91,6 % avaient des IgA spécifiques et 69,2 % des anticorps neutralisants contre la souche rotavirus G 89-12. Par ailleurs, 18 cas de rotaviruse ont été signalés chez les 107 nourrissons ayant eu le placebo contre 2 cas chez les 108 vaccinés soit une efficacité clinique de 89 %.

Dennehy et coll. [128] ont comparé, en fonction de l'âge et de la dose, l'innocuité et l'immunogénicité de deux vaccins tétravalent RRV-TV titrant l'un 4×10^5 , l'autre 4×10^6 Pfu, chez 195 enfants répartis en deux groupes : le premier groupe d'enfants est vacciné entre 6 et 12 semaines, le second entre 16 et 24 semaines.

L'étude des réactions post-vaccinales a montré chez 9 % une hyperthermie supérieure à 38°C , chez 8 % des vomissements, et chez 6 % une diarrhée, réactions comparables dans les deux groupes. Après une seule injection, l'étude des IgA antirotavirus a montré un taux supérieur chez les enfants ayant eu le vaccin titrant 4×10^6 Pfu, 69 % versus 49 %.

Un vaccin oral pentavalent (Rotateq®), protégeant contre les cinq sérotypes le plus fréquemment en cause dans les gastro-entérites aiguës dues à des rotavirus de type, G1, G2, G3, G4, et P1[8] réassortants humain-bovin (vivant), produit sur cellules Vero. Ce vaccin a fait l'objet de nombreux essais cliniques. L'étude de phase III a inclus 70 000 nourrissons âgés de 6 à 12 semaines. Cet essai randomisé a été mené en Europe, aux États-Unis, au Canada, dans certains pays d'Amérique latine et d'Asie. Rotateq® a montré une très bonne tolérance et une protection de 98 % contre les formes sévères des gastro-entérites aiguës et une efficacité dans la réduction des hospitalisations entre 95,1 % et 100 % en fonction du sérotype. Le risque de survenue d'invagination intestinale chez les nourrissons a été évalué dans une étude contrôlée contre placebo. Dans la période combinée de 42 jours suivant l'administration de chaque dose, il y a eu 6 cas d'invagination intestinale chez les 34 837 nourrissons recevant Rotateq® comparé à 5 cas chez les 34 788 nourrissons recevant le placebo. La surveillance clinique durant la période d'un an après la première dose, a montré un risque comparable d'invagination intestinale aiguë dans le groupe vaccin 12 cas et 15 cas dans le groupe placebo. L'intervalle de confiance à 95 % du risque relatif était de 0,4 à 6,4 [441].

Une étude menée aux États-Unis et dans plusieurs pays d'Amérique latine et d'Europe a montré que Rotateq® avait permis de réduire pendant les deux premières années de vie, l'incidence des consultations au cabinet médical liées à des diarrhées de 86 %, celles des consultations dans les services d'urgence de 94 % et celles des hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus de 96 %. Le vaccin a aussi permis de faire baisser le nombre d'hospitalisations dues à des gastro-entérites, qu'elle qu'en soit l'étiologie de 59 %.

Rotateq® est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus. Le schéma de vaccination est de trois doses administrées par voie orale, la première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines. L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins

quatre semaines. Il est préférable que les trois doses soient administrées avant l'âge de 20-22 semaines. Les trois doses doivent être administrées avant l'âge de 26 semaines. Pour simplifier la vaccination par voie orale Rotateq® se présente sous la forme d'un tube unidose prêt à l'emploi sans aucune reconstitution. Ce vaccin est actuellement disponible mais n'est pas encore remboursé par la sécurité sociale.

Un autre vaccin monovalent (Rotarix®) utilisant un rotavirus humain souche RIX 4414 appartenant au sérotype G1 et au génotype P8 vivante atténuée), produite sur cellules Vero, est actuellement disponible. L'étude de phase III randomisée et en double aveugle, portant sur 63 225 nourrissons de 11 pays d'Amérique latine et en Finlande a été évaluée. Les participants ont reçu deux doses orales du vaccin ou du placebo à environ 2 et 4 mois. La surveillance clinique durant une période de plus d'un an, l'efficacité du vaccin contre les diarrhées à rotavirus et les rotaviroses entraînant une hospitalisation a été respectivement de 85 % et de 85 % et a atteint 100 % contre les gastro-entérites à rotavirus les plus graves. Le nombre d'hospitalisations pour diarrhées toutes causes confondues a été réduit de 42 %. Le vaccin s'est révélé efficace montré très efficace (87 %) contre les diarrhées à rotavirus graves provoquées non seulement par les souches d'origine du vaccin (G1P8), mais aussi contre les autres souches non incluses dans le vaccin [260].

Dans une autre étude effectuée dans 6 pays européens, portant sur 3 874 enfants a montré une protection de 87 % contre l'ensemble des gastro-entérites à rotavirus et de 96 % contre les gastro-entérites à rotavirus graves. En outre, la protection contre les hospitalisations dues à des rotaviroses était de 100 % et de 75 % contre celles dues à des gastro-entérites, quelle qu'en soit leur cause.

Rotarix® est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour la prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus.

Le schéma de vaccination comporte deux doses par voie orale, la première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines, l'intervalle entre les deux doses doit être au moins de quatre semaines. Le vaccin doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines. Il peut être administré en même temps que les autres vaccins usuels.

Dans son avis du 22 septembre et 5 décembre 2006, le CSHPF ne recommande pas la vaccination antirotavi-

rus systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois. En revanche, il recommande de mettre en œuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës du jeune enfant dont le financement devra être prévu et qui pourra être intégrée le cas échéant dans un plan « maladies infectieuses ». Il recommande de plus de réévaluer cet avis après deux ans [39].

À ce jour les vaccins antirotavirus, ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale.

VACCINATION CONTRE L'HELICOBACTER PYLORI

Il y a plus de vingt ans, Robert Warren [449] et Barry Marshall [265] ont isolé puis cultivé une bactérie à partir de la muqueuse gastrique de patients atteints de gastrite et d'ulcère, dénommée d'abord *Campylobacter pylori* puis *Helicobacter pylori* à cause de son aspect incurvé et hélicoïdal.

L'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est la principale cause d'inflammation gastrique, favorisant l'apparition d'un cancer gastrique survenant généralement plus de 60 ans après le début de l'infection.

La découverte de l'*H. pylori* a eu de multiples conséquences sur nos connaissances concernant la pathologie gastro-duodénale (ulcère gastrique et duodénal, cancers et lymphomes malins gastriques).

L'*H. pylori* est retrouvé chez plus de 90 % des patients atteints d'une maladie ulcéreuse duodénale et de 70 % chez ceux atteints d'une gastrite chronique évoluant dans certains cas vers l'atrophie, la métaplasie, la dysplasie voire le cancer gastrique, dont l'incidence est fréquente dans les pays où la prévalence de l'infection par *H. pylori* est élevée.

La prévalence de *H. pylori* dans la population mondiale est en moyenne de 50 %. Elle varie d'un pays à l'autre et à l'intérieur même d'un pays en fonction du statut socio-économique et de l'état nutritionnel. En Afrique, en Amérique du Sud, la prévalence de l'infection dans la population adulte est de 80 à 90 %. En Europe [137], l'incidence de l'infection par *H. pylori* est de 6 %. En France la prévalence de la maladie est estimée à environ 30 %, mais elle peut atteindre 90 %, voire plus chez les personnes originaires du Maghreb, et à 6 % en Grande-Bretagne chez les enfants âgés de 6 à 16 ans.

Une étude de cohorte portant sur 224 enfants suivis jusqu'à l'âge de 21 ans, montre une augmentation de l'incidence de l'infection avec l'âge : 8 % des enfants entre 1 et 3 ans, 24-25 % entre 18 et 23 ans.

Malgré une prévalence maternelle élevée, l'infection à *H. pylori* reste rare chez le nouveau-né. Quelques cas ont été rapportés chez des nourrissons âgés de moins de six mois. L'infection est plus fréquente chez les enfants encéphalopathes institutionnalisés. Dans les centres de long séjour le taux de séropositivité peut atteindre 75 % [45]. L'infection à *H. pylori* est plus fréquente dans les pays en voie de développement où 46 % des enfants âgés entre 40 et 50 mois présentent, un séro-diagnostic positif.

L'infection à *H. pylori* a la capacité à coloniser la muqueuse gastrique et survivre dans son milieu acide grâce à une enzyme, l'uréase cytoplasmique qui est uniquement activée lorsque le milieu devient acide.

H. pylori est impliqué neuf fois sur dix dans la genèse des cancers gastriques, mais seulement une minorité des patients infectés développent un cancer gastrique. En 1994, l'infection à *H. pylori* a été reconnue comme carcinogène de type 1 dans le cancer gastrique [197].

L'*H. pylori* présente une grande variabilité antigénique. Il possède deux gènes dont l'un code pour une grande protéine dénommée CAG A., produite par 60 % de toutes les souches, elle est responsable d'une gastrite chronique sur deux et de la quasi totalité des ulcères duodénaux. Un autre gène, Vac A détermine l'évolution de la maladie, code pour une cytotoxine, produite par 50 à 60 % des souches. Du fait de la très grande prévalence de l'infection et le risque de survenue de lymphomes gastriques et d'adénocarcinomes attribués à *H. pylori*, a incité les chercheurs à la mise au point d'un vaccin.

Différents antigènes associés ou non à des adjuvants telles que la toxine labile d'*E. coli* (LT) ou la toxine cholérique (TC) administrées par voie parentérale ou muqueuse chez des animaux incluant souris, cobayes, singes, et furets se sont révélés plus ou moins efficaces selon l'étude. L'immunisation par voie intranasale des souris, par une souche atténuée de typhimurium exprimant les deux sous unités de l'uréase UreA et Ure 13, a conféré une immunité protectrice contre une souche de *H. pylori* adapté à cet animal [110].

La vaccination prophylactique ou thérapeutique avec des *H. pylori* entiers ou avec différents antigènes purifiés tels que l'uréase, le vacA ou le HspA (protéine de

choc thermique) ont induit une protection significative contre *H. pylori* chez les rongeurs infectés [99, 179].

Chen et coll. [99] ont démontré pour la première fois que la vaccination prophylactique peut protéger l'hôte contre l'infection. Au contraire, Krakowka et coll. [228] n'ont observé qu'une protection limitée chez les cobayes infectés par *H. pylori* vaccinés avec des bactéries tuées, administrées par voie parentérale ou muqueuse.

Chez l'homme, trois études ont été publiées :

- La première chez des sujets sains porteurs asymptomatiques, a montré que l'administration par voie orale de l'uréase est bien tolérée [232].
- La deuxième étude a été réalisée par Di Pétrillo [131] et coll. chez des volontaires humains vaccinés avec une souche atténuée de *S. typhi* exprimant l'uréase de *H. pylori* administrée aussi par voie orale qui a montré une réponse immunitaire contre les antigènes de *S. typhi* mais pas contre l'*H. pylori*. Une étude comparable a été réalisée par Angelakopoulos et Hohmann [18], utilisant *S. typhi* exprimant aussi l'uréase chez six volontaires. Trois d'entre eux n'ont pas développé d'anticorps contre l'uréase.
- La troisième étude a été effectuée par Michetti et coll. [278] chez 26 sujets asymptomatiques, positifs pour *H. pylori*, ont reçu par voie orale différentes doses d'uréase avec l'entérotoxine de *E. coli* comme adjuvant muqueux. L'étude des résultats a montré chez 30 % des sujets une diminution de la densité bactérienne, une augmentation du titrage des IgA proportionnelle à la dose d'antigène administré, ainsi qu'une augmentation des IgA et IgG antiuréase sérique.

Il résulte des différentes études publiées que la vaccination prophylactique est possible et peut être thérapeutique. Il apparaît aussi que le futur vaccin humain sera constitué d'une combinaison d'antigènes qui augmenterait son efficacité, mais ce futur vaccin ne sera disponible que dans plusieurs années malgré les recherches expérimentales dans ce domaine aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

D'après Sutton et coll. [402], l'efficacité du vaccin contre *H. pylori* ne dépend pas de la synthèse des anticorps mais, de la présence des CD4⁺ *T helper* dont le rôle d'après ces auteurs reste inconnu. Cependant, des résultats favorables ont été obtenus avec des vaccins utilisant des vecteurs vivants.

VACCINATION CONTRE LA LÈPRE

La lèpre, maladie infectieuse à évolution chronique due au *Mycobacterium leprae* sévit essentiellement dans les régions tropicales et subtropicales.

En 1991, l'OMS et ses états membres s'étaient engagés à éliminer la lèpre d'ici l'an 2000 avec une prévalence inférieure à un cas pour 10 000 habitants. Sur les 122 pays considérés fortement endémiques en 1985, 98 avaient atteint début 1999 leur objectif d'élimination de la maladie au niveau national. La prévalence de la maladie dans le monde est estimée à 1 cas pour mille habitants. Au cours des 15 dernières années la prévalence de la lèpre a été réduite de 85 % [305].

D'après l'OMS, en 1999, 11 pays d'endémie des 24 situés la plupart dans la zone intertropicale regroupent 90 % du nombre total de cas et des cas nouvellement détectés, avec un taux de prévalence estimé à 4,5 pour 10 000 habitants soit plus de quatre fois le taux correspondant à l'élimination de la maladie. La prévalence de la lèpre continue de suivre une tendance à la baisse depuis 1997, mais se maintient depuis lors, aux alentours de 1,4 pour 10 000 habitants dont 91 % des cas sont enregistrés dans les 16 principaux pays d'endémie avec une prévalence de 4,3 pour 10 000 habitants (tableau 19-2).

Ces 20 dernières années le nombre de cas de lèpre a baissé de près de 90 % dans le monde. Début 2004, quelque 0,46 million de malades en traitement étaient enregistrés et, en 2003, 0,5 million de cas nouveaux ont été détectés dans le monde [460].

Tableau 19-2. Nombre estimé de cas de lèpre et prévalence pour 10 000 habitants.

ANNÉE	NOMBRE ESTIMÉ DE CAS DE LÈPRE	PRÉVALENCE POUR 10 000 HABITANTS
1985-1996	6 887 896	20,2 ~ 3,5
1985	3 870 547	20,2
1994	1 162 333	5,1
1995	1 291 848	2,33
1996	926 259	1,67
1997	888 340	1,54
1998	755 305	1,41
1999	731 369	1,40
2001	763 262	1,40
2002	620 638	1,30
2003	514 718	1,30
2004	407 791	1,25
2005	299 036	1,10
2006	250 017	1,00

L'homme constitue, de loin, la plus importante source de contamination ; l'élimination massive du bacille dans les sécrétions nasales plaide en faveur de la contamination par ces sécrétions.

Après une période d'incubation, en moyenne de trois ans (allant de 2 à plus de 10 ans), le diagnostic est évoqué sur l'apparition d'éléments dermatologiques et neurologiques, en particulier des tâches claires dont l'hypoesthésie et l'absence de desquamation feront suspecter la maladie.

Selon le terrain immunitaire et le degré de résistance du sujet atteint, on distingue différentes formes de lèpre dont la classification repose sur la relation pouvant exister entre la réaction immunitaire à médiation cellulaire et le degré de protection.

La *lèpre tuberculoïde* (lèpre T), pauvre en bacilles, avec intradermo-réaction à la lépromine positive.

La *lèpre lépromateuse* (lèpre L), au contraire très riche en bacilles, avec intradermo-réaction à la lépromine négative, constitue la forme viscérale de la maladie.

La *lèpre borderline* (lèpre B) ou lèpre intermédiaire, se situe entre les deux formes précédentes. Elle correspond à une résistance variable est instable de la personne atteinte. Selon l'aspect des lésions et l'évolution de la maladie, on distingue plusieurs aspects cliniques : borderline tuberculoïde (BT) ou borderline lépromateuse (BL).

La lèpre indéterminée est une forme de début pouvant évoluer vers l'une ou l'autre forme clinique de la maladie.

Dès 1939, Fernandez [151] a démontré l'efficacité du BCG dans la lèpre et Shepard [381] a mis en évidence la capacité du bacille, inactivé par la chaleur, d'induire une immunité chez la souris.

Depuis lors, les différentes études ont montré l'efficacité du BCG dans la prévention de la lèpre, qui diffère selon les régions entre 20 et 60 % [31, 152] sauf en Ouganda [391] où une efficacité plus de 80 % a été observée. Cette différence est peut-être due à la durée d'observation des sujets vaccinés et aux méthodes d'évaluation qui diffèrent d'une étude à l'autre.

La possibilité de culture de *Mycobacterium leprae* chez les tatous et la mise au point de méthodes de purification ont permis la mise au point d'un vaccin.

Depuis longtemps, Convit [107] a mis en évidence l'effet protecteur, vis-à-vis de la lèpre, de l'épreuve

répétée de Mitsuda à la lépromine avec, dans 90 % des cas, un virage après quatre inoculations intradermiques.

Les tentatives de vaccinations effectuées au Venezuela avec un mélange de *M. leprae* chez des personnes dont l'épreuve de Mitsuda était négative, ainsi que les essais en Inde avec le bacille ICRC (*Indian Cancer Research Center*) induisant une réaction croisée avec *M. leprae*, ont mis en évidence une réponse positive à la lépromine chez les malades ou les contacts à réactions négatives.

En Inde, deux études ont permis de constater qu'un vaccin à base de mycobactéries cultivables tuées, appartenant au complexe *M. avium* (bacille de l'ICRC et le *Mycobacterium W*) entraîne un virage de la cuti-réaction à la lépromine chez l'homme.

Baker et coll. [31] trouvent lors de leur étude dans le sud Malawi, une efficacité du BCG de 63,6 % ; tandis que Ponnighaus et coll. [338] au nord Malawi ne trouvent que 50 % d'efficacité.

Malgré les résultats encourageants de ces essais, comme le souligne Nordeen [293], il est important, avant d'entreprendre une vaccination à grande échelle, de déterminer la dose optimale de *M. leprae*, la durée de protection consécutive à la vaccination avec ou sans BCG, son évaluation par l'induction d'une immunité à médiation cellulaire spécifique et la réduction de l'incidence de la lèpre clinique chez les contacts lépromineux négatifs.

Un vaccin de deuxième génération est en cours de développement. Les progrès récents réalisés dans le clivage et l'expression des gènes de *M. leprae* chez *E. coli* ouvrent la voie à la production d'antigènes protecteurs susceptibles d'être ensuite reproduits par synthèse chimique ou par génie génétique.

Une période de plusieurs années est nécessaire pour démontrer clairement l'effet protecteur d'un vaccin spécifique avec ou sans BCG.

VACCIN COQUELUCHEUX ACELLULAIRE

Le vaccin coquelucheux à germes entiers adsorbés, utilisé depuis une cinquantaine d'années, est produit à partir de différentes souches de *Bordetella pertussis* tuées, inactivées par la chaleur, administrée le plus sou-

vent en association avec le vaccin diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé ou oral, Hib.

Le vaccin coquelucheux classique à germes entiers contient du « *Lymphocytosis Promoting Factor* » (LPF) et de l'endotoxine polysaccharidique (LPS), calculés à un minimum par limitation du nombre des bacilles. Malgré la marge existant entre le degré antigénique requis et une toxicité acceptable, le taux des complications et les effets indésirables observés après vaccination restent relativement élevés.

Il est admis d'après les multiples essais cliniques et les enquêtes épidémiologiques que le vaccin coquelucheux à germes entiers possède une efficacité certaine et permet de contrôler la maladie dans les pays où cette vaccination a été largement suivie.

Les récents progrès accomplis ces dernières années dans la connaissance de l'immunochimie de *Bordetella pertussis* ont conduit à l'identification de plusieurs antigènes immunogènes qui ont ouvert la voie à la mise au point d'un vaccin à sous-unités, dit acellulaire.

Plusieurs constituants antigéniques de *Bordetella pertussis* ont été isolés :

Les adhésines participent au syndrome inflammatoire

La FHA (hémagglutinine filamenteuse), découverte par Arai et Sato, en 1976 est un antigène de surface, apparemment non toxique et immunogène. Elle joue un rôle dans les phénomènes d'adhérence de *Bordetella pertussis*, au niveau des cellules ciliées respiratoires. Elle induit la synthèse d'anticorps après infection ou vaccination. La FHA a été incluse dans le vaccin acellulaire en raison de son absence de toxicité et sa purification aisée à partir de surnageants de culture de *Bordetella pertussis*. Les AGG ou FIM induisent la synthèse des agglutinines au cours de l'infection et après vaccination. Elles jouent un rôle dans l'attachement de *Bordetella pertussis*, au niveau des cellules ciliées respiratoires, attachement moins important que celui de la FHA.

La protéine membranaire externe, la PRN, connue autrefois sous le nom de 69-KDa, à cause de son poids moléculaire, joue un rôle important dans l'adhésion de la bactérie aux cellules eucaryotes, et induit la synthèse d'agglutinines après infection ou vaccination. En raison de son rôle dans l'adhésion microbienne, de son atoxicité et de sa purification, elle a été incluse dans le vaccin acellulaire.

Les toxines participent au syndrome toxique

La toxine coquelucheuse, ou *pertussis toxin* (PT), est responsable de la majorité des effets biologiques généraux observés au cours de la maladie : la lymphocytose, la sensibilité à l'histamine et l'hyperinsulinémie entraînant une hypoglycémie.

La TCT est une toxine polypeptidique sécrétée par la bactérie. Expérimentalement, elle a été rendue responsable, chez le hamster, de lésions au niveau des cils et des cellules épithéliales trachéales. Elle n'est pas immunogène, et possède une fonction majeure caractérisée par la paralysie et la destruction des cellules ciliées.

L'adényl-cyclase (AcHy) ou hémolysine, induit la synthèse d'anticorps au cours de l'infection ou après vaccination. Elle intervient aussi dans la phagocytose cellulaire, permettant au Bordet-Gengou (BG) de survivre dans un environnement hostile.

La toxine labile à pouvoir dermonécrotique (TDN) ou toxine thermolabile (HLT) est une toxine létale associée aux cellules.

L'endotoxine, le polysaccharide ou LPS dont le rôle dans la pathogénie et les mécanismes immunitaires de la maladie restent inconnus. La réaction fébrile observée au cours de la maladie serait due au LPS.

Un vaccin coquelucheux contenant une quantité variable de PT et de FHA, avec ou sans agglutinogènes, a remplacé le vaccin à germes entiers au Japon depuis 1981, d'abord chez des enfants âgés de deux ans ou plus, en association avec le vaccin diphtérique et tétanique en trois injections avec un rappel un an plus tard et, depuis 1989 aux nourrissons à partir de 3 mois.

Les études japonaises, ont montré que les réactions post-vaccinales locales mineures ou fébriles, étaient moins fréquentes avec le vaccin acellulaire, mais les réactions sévères avec séquelles observées dans ces études, ont été comparables avec les deux vaccins (tableau 19-3).

Tableau 19-3. Réactions secondaires à la vaccination coquelucheuse. Japon 1970-1985 (Noble et al., 1987).

VACCIN	1970-1974 CLASSIQUE	1975-1981 CLASSIQUE	1982-1984 ACELLULAIRE
Âge au début de la vaccination (mois)	3-5	24	24
Doses de vaccins par millions/doses	25,1	19,8	20,4
Réactions sévères avec séquelles (décès)	57 (37)	8 (3)	5 (2)
Incidences par millions/doses (décès)	2, 27 (1,47)	0,40 (0,15)	0,25 (0,10)
Réactions mineures sans séquelles	82	34	14
Incidence des réactions par millions/doses	3,27	1,72	0,69

De nombreux vaccins coquelucheux acellulaires, utilisés dans plusieurs essais cliniques ces quinze dernières années, ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance. Ils contiennent en quantité variable la toxine PT détoxifiée, dont les anticorps jouent un rôle essentiel dans l'immunité de longue durée vis-à-vis de la maladie, ainsi que d'autres antigènes purifiés : les agglutinogènes qui sont les marqueurs de la maladie, le facteur FHA et la PRN.

Cependant, il est à signaler que ces enquêtes diffèrent par leur méthodologie, telles que l'identification des cas de coqueluche, la confirmation bactériologique du laboratoire, la distribution parmi les vaccinés et les non vaccinés, ainsi que la grande variabilité du nom-

bre, du type d'antigène et de la concentration des antigènes inclus dans le vaccin.

Les différents essais comparatifs effectués ces dernières années, entre le vaccin coquelucheux à germes entiers et le vaccin acellulaire, associé ou non aux vaccins diphtérique, tétanique, polio oral ou inactivé injectable, le Hib, l'hépatite B ont montré une meilleure tolérance des vaccins acellulaires [126, 127, 328, 329]. Les réactions secondaires observées, avec le vaccin acellulaire, sont estimées à environ 10 % de réactions fébriles et 15 % de réactions locales contre 30 % de réactions locales et autant de réactions générales avec le vaccin coquelucheux à germes entiers [159, 172].

Après vaccination avec le vaccin acellulaire, l'analyse des résultats sérologiques, lors des différentes enquêtes effectuées, a montré des taux de séroconversion supérieurs à 80 % avec une efficacité protectrice réelle de 80 à 90 % : efficacité tout à fait comparable à celle apportée par le vaccin cellulaire [35, 126, 144, 199, 296, 297].

Différentes études menées en Suède, en Allemagne de l'ouest, en Italie et au Sénégal ont montré une efficacité variable, aussi bien pour les vaccins à germes entiers que pour les vaccins acellulaires. Cette différence est due à la définition des cas cliniques de coqueluche, au mode de préparation, au nombre et au titre des antigènes inclus dans les vaccins acellulaires utilisés.

Les études menées depuis plusieurs années dans le monde, montrent que les vaccins acellulaires entraînent une excellente réponse immunitaire, dès l'âge de deux mois, avec une efficacité vaccinale entre 80 % et 90 %, en fonction de l'étude [126, 127]. Cependant, les réponses vaccinales varient selon le nombre des valences incluses dans le vaccin, le mode de détoxification de la PT, la présence ou non des protéines fimbriales. Dans l'étude de Gustafson [178], la présence de celles-ci dans le vaccin pentavalent n'a pas entraîné une efficacité plus élevée que celle obtenue avec le vaccin trivalent, tandis que la présence de la pertactine dans le vaccin trivalent a réellement accru la protection obtenue par un vaccin bivalent (PT + FHA).

Les résultats observés après vaccination coquelucheuse à germes entiers étaient décevants dans les essais suédois et italien, avec une efficacité relative de 48 % et 36 %. Ces résultats sont en contradiction avec ceux obtenus avec d'autres vaccins à germes entiers, avec une efficacité estimée entre 80 et 98 % [172, 178].

Les vaccins coquelucheux acellulaires du fait de leur meilleure tolérance et de leur efficacité comparable à celle observée avec les vaccins à germes entiers, sont actuellement inclus dans certains calendriers de vaccination en Europe en primo-vaccination et ou en rappel.

Cependant les calendriers vaccinaux en Europe sont assez variés. L'enquête réalisée à l'initiative de l'InVS en 1999 dans 16 pays européens sur la situation de la vaccination contre la coqueluche, révèlent des différences dans les différents pays de l'Union Européenne. Depuis lors à part la Grèce, le Portugal et l'Islande pour le rappel à 4-5 ans, presque tous les autres pays européens ont introduit le vaccin acellulaire dans leur calendrier de vaccination aussi bien en primo-vaccination qu'en rappel (voir le calendrier européen en annexe). Dans la plupart des cas, le calendrier des primo-vaccinations

reste homogène (trois doses), elles sont administrées entre 2 et 11 mois, tandis que des différences existent pour les rappels que ce soit en termes de nombre de doses ou d'âge d'administration.

Un nombre croissant de pays utilisent les vaccins acellulaires, à cause de leur meilleure tolérance. En France, compte tenu de la recrudescence de cas de coqueluche observés chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel avec un vaccin acellulaire tardif a été introduit depuis 1998, entre 11 et 13 ans. La primo-vaccination doit être pratiquée dès l'âge de 2 mois, avec le vaccin acellulaire ainsi que le rappel à 16-18 mois [39, 177]. Aux États-Unis, depuis l'an 2000, l'AAP [13] et l'ACIP [80], recommandent le vaccin acellulaire aussi bien en primo-vaccination qu'en rappel.

D'après les données de surveillance disponibles actuellement, la durée de protection des vaccins acellulaires serait au moins de cinq ans [30].

L'association combinée du vaccin Hib aux vaccins coquelucheux acellulaire, diphtérique, tétanique et poliomyélitique a montré, en se basant sur l'étude du taux des anticorps protecteurs anti-Hib, la possibilité d'interaction entre le vaccin coquelucheux acellulaire et l'Hib entraînant une diminution importante de la montée des anticorps anti-Hib [144, 173, 167, 207] ; tandis que d'autres ne trouvent aucune différence [123, 236, 240].

Par ailleurs, d'après les études publiées, la moyenne géométrique du titre des anticorps anti-PRP décline plus rapidement lorsque le vaccin Hib est administré seul en comparaison avec un vaccin combiné. Deux études ont montré que le titre d'anticorps observé avant rappel est tout à fait comparable lorsque le vaccin Hib est administré seul ou combiné, et l'injection de rappel détermine une montée des anticorps aussi importante que le vaccin Hib soit combiné ou non [317, 328, 458, 362].

Poolman et coll. [339], lors d'une étude avec un vaccin hexavalent (DTCa, HB, Polio inactivé et Hib) trouvent des résultats comparables avec un taux plus faible après primo-vaccination, mais là aussi après rappel la réponse en anticorps anti-PRP est identique que les vaccins soient combinés ou non.

La vaccination par Schmitt et coll. [374] de deux groupes d'adultes jeunes (moyenne d'âge 18-35 ans) avec une seule dose de vaccin coquelucheux acellulaire bivalent (FHA + PT), de 103 sujets ayant eu autrefois 4 doses

de vaccin diphtérique, tétanique, et coquelucheux à germes entiers en comparaison avec 104 autres qui n'ont jamais été vaccinés. Dans les deux groupes la vaccination était bien tolérée. Le vaccin s'est révélé hautement immunogène. L'augmentation de quatre fois du titre des anticorps après vaccination a été observée dans le groupe vacciné respectivement 94 et 126 vis-à-vis de FHA et PT versus 77 et 64 chez les non vaccinés.

En conclusion, bien que la vaccination ait réduit très fortement l'incidence de la maladie, on observe depuis quelques années en France une modification de l'épidémiologie de la coqueluche due à la perte de l'immunité vaccinale chez les adultes et les adolescents faute de rappel et de contact avec la maladie qui est devenu rare. Cette modification pourrait jouer un rôle croissant dans la transmission de la maladie, en contaminant les nourrissons trop jeunes pour bénéficier d'une vaccination. Les vaccins coquelucheux acellulaires constituent un réel progrès par rapport aux vaccins à germes entiers du fait de leur bonne tolérance et de leur efficacité comparables. Ils ont permis de pratiquer des rappels tardifs à l'âge de 11-13 ans, en même temps que le troisième rappel diphtérique, tétanique et poliomyélique, permettant ainsi d'éviter la contamination des petits nourrissons dans les premiers mois de la vie, ainsi que des jeunes adultes qui ont perdu leur immunité naturelle ou vaccinale [33, 61]. Par ailleurs, dans le calendrier des vaccinations 2008 [39], la primo-vaccination doit être pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences à 2, 3, et 4 mois ainsi que le premier rappel à 16-18 mois. Le CSHPF devant la pénurie du vaccin dTPolio se déclare favorable à l'utilisation du vaccin dTP contenant une dose réduite de diphtérie Revaxis®, en alternative au dTPolio en rappel chez les enfants âgés de 6 ans (2^e rappel) et chez les adolescents de 16-18 ans (4^e rappel). Lors du 3^e rappel à l'âge de 11-13 ans le vaccin tétravalent, contenant les valences DTP associé à une valence coquelucheuse acellulaire (dTcaPolio), Repevax® est recommandé. Pour les enfants ayant échappé au rappel à 11-13 ans, un rattrapage sera pratiqué par l'administration à l'âge de 16-18 ans du vaccin dTcaPolio.

VACCINATION CONTRE L'*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE B

Dans les premières années de la vie *l'Haemophilus influenzae* type b est l'une des principales causes de

méningites bactériennes provoquant, une mortalité dans au moins 5 % des cas, malgré un traitement adéquat, et des séquelles neurologiques importantes dans 25 à 35 % des cas.

L'Haemophilus influenzae a la particularité d'exister sous deux formes : capsulée et non capsulée. La capsule est le facteur de virulence le plus important. Le typage capsulaire permet de distinguer six sérotypes différents (a, b, c, d, e, f) distincts sur le plan clinique et immunologique.

Le type b est le plus fréquemment impliqué dans les infections invasives. Outre les méningites (65 %), les souches capsulées de type b sont responsables d'arthrites (7 %), d'épiglottites (7 %), de cellulites (4 %), de pneumonies (7 %), de septicémies (6 %), d'otites (5 %) ainsi que d'ostéomyélites et de péricardites.

D'après différentes études, des complications neurologiques dues aux méningites à Hib sont observées dans 25 à 30 % des cas, occasionnant, parmi les survivants, des séquelles dans 8 à 14 % des cas [202, 376]. Le déficit auditif uni ou bilatéral constitue la séquelle la plus fréquente : 6 à 10 % (213). Les troubles psychomoteurs sont moins fréquents (4 %).

Des troubles du développement (2,4 %), peuvent être observés, ainsi que des troubles du langage (2,4 %), la mortalité oscille entre 1 et 8 %, elle est comparable à celle observée après méningites à méningocoques, mais moins importante qu'avec les pneumocoques.

Le taux de portage de *l'Haemophilus b* chez les enfants ne vivant pas en collectivité est faible (5 %), mais peut atteindre 50 % dans une collectivité d'enfants ayant été en contact avec un enfant infecté. Il est inférieur à 0,5 % chez les adultes. Les souches non capsulées sont plus fréquentes chez l'enfant et l'adulte ; elles sont moins invasives et touchent essentiellement les muqueuses. Elles sont souvent associées à des infections localisées ORL, de l'appareil broncho-pulmonaire et de l'œil. D'autres localisations urinaires, vaginales, appendiculaires sont beaucoup plus rares.

L'incidence des infections invasives à *H. influenzae* (méningites et bactériémies), stable en France depuis 1995 autour de 0,80/100 000 cas, diminue en 2002. Cette diminution concerne surtout les sujets de 75 ans et plus [160].

L'incidence des méningites est plus élevée chez les garçons. La fréquentation d'une crèche et le jeune âge de la fratrie, constituent des facteurs de risques. Le risque est aussi plus important chez les enfants fragilisés par une

maladie chronique : drépanocytaires, splénectomisés, atteints d'une affection maligne, d'hypo ou d'agammaglobulinémie, de déficit immunitaire ou d'infections récurrentes avec ou sans déficit en IgA, de déficit en IgG ou en sous classe d'IgG.

Dans les trois premiers mois de la vie, les nourrissons sont protégés par les anticorps maternels, qui peuvent disparaître, chez certains, dès le troisième mois. C'est à partir de cet âge que le risque d'infection augmente. D'après Takala et coll. [409], l'allaitement maternel réduit le risque de la maladie invasive dans les premiers mois de la vie.

En Finlande, le pic d'incidence des manifestations invasives à *Haemophilus influenzae* de type b se situe entre 12 et 24 mois et moins de 5 % des cas avant l'âge de 6 mois.

Aux États-Unis le pic d'incidence est situé entre 6 mois et un an, moins de 15 % des cas surviennent avant l'âge de 6 mois. Une incidence plus élevée est observée chez les indiens Apaches, et les indiens Navajo. Plus de 80 % des cas sont observés avant un an et 30 à 40 % avant six mois.

Les méningites sont parmi les manifestations invasives à *Haemophilus influenzae* type b, les plus fréquentes et les plus graves. Elles sont exceptionnelles dans la période néo-natale et rares après l'âge de cinq ans. 75 à 80 % des cas s'observent avant l'âge de deux ans et 90 % entre un mois et 5 ans. Le pic d'incidence des épiglottites est plus tardif entre 2 ans et 4 ans.

Dès 1933, Fothergill et Wright [157] mettaient en évidence une activité bactéricide anti-Hib du sérum, chez les enfants de moins de trois mois et de plus de trois ans. Par ailleurs, ils ont démontré, la corrélation existant entre l'absence d'anticorps bactéricides et la survenue de méningite chez l'enfant. En 1944, Alexandre et coll. [9] trouvent un taux élevé d'anticorps bactéricides avant l'âge de 3 mois. Ces anticorps diminuent puis disparaissent pour remonter progressivement et atteindre un taux stable, identique à celui de l'adulte, vers l'âge de 5 ans.

Il est admis, depuis les travaux de Schneerson en 1970, que les anticorps anticapsulaires PRP sont protecteurs grâce à leur activité opsonisante et bactéricide. L'étude finlandaise effectuée en 1974 a permis de définir à 1 µg/ml le taux minimum d'anticorps anti-PRP nécessaire à une protection après vaccination contre 0,15 µg/ml, comme niveau minimum de protection après maladie [101, 215].

Le polysaccharide capsulaire de type b (PRP), responsable de la virulence, a été purifié et sa structure identifiée ; il comporte une séquence répétitive de L3 Ribose B Ribitol-Phosphate 5 ou PRP (Polyribosil-Ribitol-Phosphate) qui s'est révélé immunogène.

La vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* type b constitue actuellement le seul moyen de contrôle des infections invasives à Hib.

Une première génération de vaccin constitué simplement de polysaccharide capsulaire PRP, a été dès 1977, largement testée en Finlande [319]. Ce vaccin s'est révélé immunogène lorsqu'il est administré après l'âge de 18 mois. La réponse en anticorps est en rapport avec l'âge. Avant l'âge de 6 mois, 10 % seulement des enfants répondent à la vaccination ; 40 % d'entre eux entre 6 et 12 mois et 80 % ou plus après 12 mois avec un pourcentage maximum chez ceux qui sont âgés de plus de deux ans. Une étude prospective effectuée par Peltola et coll. en 1974–1975, a montré que le vaccin non conjugué ne protège pas les enfants avant l'âge de 18–24 mois [319].

Reinert et coll. [350] dans une étude portant sur 325 enfants, obtiennent un taux d'anticorps supérieur à 1 µg/ml trois semaines après la vaccination chez 50 % des enfants de 12 à 17 mois, 70 % de 18 à 23 mois et 84 % de 24 à 71 mois.

L'inefficacité relative du vaccin PRP non conjugué chez le nourrisson et le jeune enfant en limite l'intérêt et constitue un handicap majeur pour le contrôle des infections à Hib. D'après Livartovski [253], un vaccin efficace à partir de deux ans, ne permettrait d'éviter que 22 % des cas seulement, et 30 % lorsqu'il est efficace à partir de 18 mois. Ceci est dû à l'absence de stimulation des lymphocytes T par le PRP et au fait que les lymphocytes B ne sont physiologiquement activés par le PRP qu'après l'âge de 18 mois. Devant ce relatif échec, il a fallu modifier l'antigénicité du PRP en le transformant en antigène thymo-dépendant.

C'est en 1980, que Schneerson et coll. posaient le principe de la conjugaison. Ils démontraient que l'établissement d'une liaison covalente, entre le PRP et un antigène protéique, conférait des propriétés thymo-dépendantes au polysaccharide. D'emblée, les vaccins conjugués, initialement développés par Claesson [101], prouvèrent leur supériorité par une meilleure réponse primaire dès les premières semaines de la vie, par un effet de rappel et surtout par une immunogénicité dès le 2^e mois [64, 216, 424].

Plusieurs vaccins Hib conjugués sont actuellement disponibles en Europe et aux États-Unis. La protéine utilisée peut être la toxine diphtérique modifiée (PRP-D) ; un complexe protéique de la membrane externe des méningocoques B (PRP-OMP), un oligopolysaccharide CRM-197 (HBOC), ou la protéine tétanique (PRP-T). Ces vaccins entraînent une réponse en anticorps dès l'âge de deux mois [101].

Schéma de vaccination

La primovaccination à l'âge de 2, 3, et 4 mois et le rappel à 16-18 mois sont recommandés pour tous les enfants, en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélitique et coquelucheux acellulaire. Un rattrapage vaccinal peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans.

Actuellement le vaccin PRP-T est le seul vaccin disponible en France (Act-HIB®, HIBest®)

Ce vaccin peut être combiné à d'autres :

- vaccins pentavalents :
 - Pentavac® : Hib conjugué + D + T + C (ac) + Polio inactivé,
 - Infanrix nourrissons® : Hib conjugué + D + T + C (ac) + polio inactivé ;
- vaccins hexavalents :
 - Hexavac® : Hib conjugué + D + T + C (ac) + polio inactivé + hépatite B. (suspension de l'AMM en 2005),
 - Infanrix Hexa® : D + T + C (ac) + polio inactivé + hépatite B + Hib conjugué. Ce vaccin est remboursé par la Sécurité sociale (arrêté du 17 mars 2008).

La combinaison au sein d'une même préparation vaccinale des composants acellulaires et Hib, induit une diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin Hib, particulièrement après la première injection, mais plusieurs études ont montré que le taux d'anticorps obtenu aussi bien après primo-vaccination complète ou après rappel est protecteur [144, 173, 174].

D'autres auteurs ne trouvent pas d'interférence entre le vaccin coquelucheux acellulaire et l'*Haemophilus influenzae b* [24, 123, 236, 240].

Rennels et coll. [354] ont observé une diminution significative des anticorps anti-PRP chez les enfants ayant reçu deux ou trois doses de vaccin poliomyélitique

que inactivé combiné avec le vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, en comparaison aux résultats observés avec le polio oral ou lorsque le PRP-T est administré en simultané avec les autres vaccins, tandis que Daum et coll. [123] ne trouvent pas dans leur étude d'interférence entre le vaccin poliomyélitique inactivé et le PRP-T.

Efficacité épidémiologique

En France, avant l'introduction du vaccin dans le calendrier des vaccinations, l'incidence annuelle des méningites à Hib était de 15 à 17 cas/100 000 enfants de moins de 5 ans, soit 500 à 600 cas par an, et 400 infections invasives. Dans le Val-de-Marne après la mise en route d'un programme de vaccination, l'incidence des infections à Hib est passée de 21-25 pour 100 000 enfants âgés de 0 à 4 ans à 4 pour 100 000, soit une diminution d'au moins 90 % (350). L'incidence des infections invasives à *H. influenzae*, stable depuis 1995 autour de 0,80/100 000 cas, diminue en 2002. Cette faible diminution concerne les personnes âgées de 75 ans et plus, aussi bien pour les méningites que pour les bactériémies. Jusqu'à 5 ans, en 2001 comme en 2002, la moitié des cas ont moins de 6 mois. À partir de cet âge, l'incidence augmente progressivement avec l'âge. Très faible jusqu'à 50 ans puis, elle dépasse 1/100 000 et atteint 6/100 000 chez les sujets âgés de plus de 90 ans. Dans toute la France l'incidence des méningites à Hib est estimée à 2 pour 100 000 avant l'âge de 4 ans [46].

Aux États-Unis, avant l'introduction de la vaccination en 1987, tous les ans approximativement 12 000 cas de méningites et 8 000 infections invasives étaient notifiées ; l'incidence est estimée en moyenne à 54 cas pour 100 000 enfants âgés de 0 à 4 ans. Depuis cette date quatre vaccins PRP conjugués ont été utilisés : le PRP-D seul chez les enfants âgés de 18 mois ou plus, ont bénéficié de ce vaccin. Depuis 1991, l'un de ces trois vaccins conjugués (HBOC, PRP-T, et PRP-OMP) est administré chez tous les enfants à partir de deux mois. En 1998, l'incidence des infections invasives à Hib a diminué de 98 % chez les enfants âgés de 0-4 ans (55) et d'au moins 93 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans (9, 453). Malgré la diminution importante de l'incidence des infections invasives à Hib, l'élimination n'est pas encore totalement achevée puisque 300 cas sont encore déclarés annuellement (83, 84).

L'incidence la plus élevée est retrouvée, en Alaska (409/100 000), chez les indiens Apaches : 254/100 000, les indiens Navajos : 152/100 000, dans le nord Canada,

dans le centre et le nord australien (150 pour 100 000). Après l'introduction de la vaccination de routine contre les infections à *Haemophilus influenzae b* des enfants natifs de l'Alaska, on a observé une diminution rapide de l'incidence de la maladie est passée de 332 pour 100 000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans en 1980-1991 à 17 pour 100 000 en 1992-1995 déterminant une prévention effective de 94,9 %. Pendant la même période l'incidence de la maladie chez les vaccinés non natifs de l'Alaska, âgés de moins de 5 ans est passée de 86 pour 100 000 entre 1980-1991 à 3,5 pour 100 000 en 1992-1995, correspondant à une prévention effective de 96 % (386).

En Europe, selon le pays, les études réalisées ces dernières années montrent une incidence entre 11 et 27 pour 100 000 enfants âgés de moins de 4 ans.

En Finlande, où deux vaccins conjugués (PRP-D et PRP-CRM) ont été administrés à tous les enfants âgés de 0 à 4 ans, depuis 1986-1987, le nombre de cas de méningites à Hib est passé de 30 en 1986 à zéro cas en 1991. Depuis lors, aucun cas de méningites ou autres infections invasives, n'ont été notifiées (321).

Au Royaume-Uni, Booy et coll. [64] ont étudié dans quatre régions d'Oxford, l'efficacité du vaccin *Haemophilus* conjugué tétanos (PRP-T), en association avec le vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux, et poliomyélitique oral, à l'âge de 2, 3, 4 mois. L'enquête a débuté en mai 1991 ; en octobre 1992, 90 % des enfants ont bénéficié au moins d'une dose de vaccin. Aucun des enfants ayant reçu trois doses n'a présenté une infection invasive à Hib ; tandis que 11 cas ont été signalés parmi le groupe contrôle non vacciné. L'efficacité du vaccin Hib conjugué est respectivement estimée à 100 % et à 95 % lors des analyses des résultats en octobre 1992 et janvier 1993. La surveillance des enfants jusqu'en 1993, a permis de noter un échec chez un nourrisson âgé de 11 mois, contre 18 parmi les non vaccinés. L'incidence actuelle des infections invasives à Hib chez les enfants âgés de 0 à 4 ans est estimée à 2 pour 100 000 soit une diminution de plus de 97 % des cas [64, 65].

En Hollande [426], un an après l'introduction de la vaccination par le PRP-T, en 1993, l'incidence des méningites à Hib est passée de 22 à 0,3 pour 100 000 chez les enfants âgés de moins de cinq ans.

En Allemagne depuis l'introduction de la vaccination Hib en 1990, l'incidence des méningites à Hib est passée de 23/100 000 à 1,9/100 000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans soit une diminution de 94 % des cas.

En 1989, un programme national de vaccination contre l'Hib a débuté en Islande avec un vaccin conjugué PRP-D chez les enfants âgés de 3 mois à 3 ans. L'incidence des méningites est passée de 43/100 000 à zéro cas depuis 1989. Malgré l'absence de données concernant les porteurs d'Hib avant vaccination, trois ans plus tard, les infections invasives à Hib ont disparu ainsi que le portage pharyngé chez les enfants [208].

En Scandinavie, au moins 470 cas de méningites et 770 infections invasives ont pu être prévenus tous les ans.

En Suisse, le taux d'infection à Hib reste élevé estimé en 1993 à 5,7/100 000 chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Plus récemment Muhlemann et coll. [286] rapportent une diminution de 80 % des épiglottites, trois ans après le début de la vaccination.

En Espagne une diminution des méningites et des infections invasives classiques chez les enfants âgés de 0-4 ans est rapportée par Peltola [322].

Les résultats de la vaccination contre l'Hib, provenant de 21 pays ont montré que 21 000 méningites et 38 000 infections invasives ont pu être évitées chez les enfants âgés de 0-4 ans, soit une diminution de 78 % des méningites ou 50 % de toutes les infections à Hib dans tous les groupes d'âge dans les pays développés.

Il n'en est pas de même à travers le monde ou seulement 5,9 % des méningites et 8,5 % des infections invasives à Hib chez les enfants âgés de moins de 4 ans ont pu être prévenues et respectivement de 5,7 et 7,8 % à n'importe quel âge [310].

Le vaccin polysaccharidique Hib non conjugué, malgré la production d'anticorps IgA dans les sécrétions nasales et la salive, n'avait aucun effet sur l'incidence des porteurs pharyngés à cause du faible taux d'anticorps observé après vaccination, de la thymo-indépendance et de l'absence d'effet de rappel observé avec les vaccins non conjugués.

La vaccination avec les vaccins conjugués a un effet, non seulement sur l'incidence des méningites à Hib mais aussi sur le portage nasopharyngé « N.P. » [81, 208, 410, 453]. D'autres auteurs ont rapporté des résultats comparables. Takala et coll. [410], étudiant le portage N.P. du Hib chez 725 enfants âgés de trois ans, trouvent 3,5 % de porteurs chez les 398 enfants non vaccinés contre 0 % chez les 327 enfants ayant reçu le vaccin Hib conjugué. La vaccination contre l'*Haemophilus influenzae b* permet, non seulement, de diminuer les infections invasives mais aussi de réduire la colonisation N.P. En revanche, il n'a été observé

aucune réduction des porteurs N.P. du pneumocoque ou des autres sérotypes d'Hib dans cette étude.

Mœhle-Boetani [282] a étudié le portage nasopharyngé d'Hib et le taux de vaccination chez les enfants âgés entre 2 et 5 ans, lors d'une enquête effectuée à l'aide d'un questionnaire adressé à 615 parents d'enfants. Un prélèvement nasopharyngé a été effectué chez 597 de leurs enfants, mais seulement 584 d'entre eux ont été retenus pour l'enquête dont 441 (75 %) étaient vaccinés contre l'*Haemophilus b*, tandis que 99 (17 %) ne l'étaient pas et pour 46 (7,8 %) d'entre eux on ne connaissait pas leur état vaccinal, ces derniers n'ont pas été inclus dans l'enquête.

L'analyse des résultats a montré que 0,17 % des enfants étaient porteurs d'Hib, taux nettement inférieur par rapport aux résultats observés lors d'enquêtes antérieures chez des enfants n'ayant pas été vaccinés.

En conclusion, les résultats de ces études montrent l'efficacité du vaccin *Haemophilus influenzae* conjugué qui a un effet non seulement sur l'incidence des infections invasives à *Haemophilus* mais aussi sur le portage nasopharyngé chez les vaccinés.

NOUVEAUX VACCINS CONJUGUÉS

Infections invasives à pneumocoque

Depuis la généralisation de la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* de type b et la quasi disparition des infections invasives à Hib, le pneumocoque se partage avec le méningocoque la responsabilité des méningites purulentes chez l'enfant âgé de plus de deux mois.

La surveillance des méningites bactériennes en France est assurée par le réseau EPIBAC depuis 2001, et par l'Observatoire National des méningites de l'enfant. Les 2/3 des méningites à pneumocoque concernent des enfants âgés de moins de deux ans [28]. Les sérotypes : 9,19,14, 23, 6, sont les plus souvent impliqués dans le portage nasopharyngé.

On observe depuis 2000, une augmentation faible mais régulière de l'incidence des infections pneumococciques, plus marquée pour les méningites que pour les bactériémies. Elle concerne surtout les sujets de 90 ans et plus. Les infections invasives pneumococciques affectent surtout les jeunes enfants et les personnes de plus

de cinquante ans avant un an, l'incidence, est de 37/100 000 en 2001 et de 38,5 en 2002. Entre 50 et 90 ans, l'incidence augmente progressivement de 8 à 60/100 000 et atteint respectivement 90 et 98 en 2001 et 2002 après 94 ans [160].

Les méningites à pneumocoques représentent la seconde cause des méningites bactériennes (29,8 %), derrière le méningocoque (44,2 %). Le pic d'incidence des méningites à pneumocoque se situe entre 4 et 6 mois, 44 % avant 6 mois et 55 % dans la première année de vie. Le vaccin heptavalent conjugué couvre 89,5 % des sérotypes de pneumocoques isolés chez les nourrissons de moins de 2 ans et 78,3 % des germes isolés chez les enfants de plus de deux ans [153].

La vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent a été introduite en France en janvier 2003.

L'impact du Pn7 a été évalué sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques estimées par les données du réseau de laboratoire Epibac.

Avant l'introduction de la vaccination par le Pn7 (1998–2002) près de 6 700 cas d'infections invasives sont survenus avec des fluctuations allant de 6 500 à 7 100 cas par an. L'incidence annuelle moyenne par an sur cette période était de 11,4 cas/100 000 habitants, les méningites (652 cas en moyenne par an) représentaient 10 % des cas d'infections invasives à pneumocoques et leur incidence était de 1,11 cas/100 000 habitants.

Une baisse de l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans est observée en 2005 en comparaison de la période 1992–2002, pré-vaccinale. Chez les enfants de moins de 2 ans l'incidence des infections invasives à pneumocoques était de 41 cas/100 000 par an en 1998–2002 et de 28 cas/100 000 en 2005, soit une diminution de 31 %.

Chez les enfants de moins d'un an entre la période pré-vaccinale et 2005, l'incidence des méningites a diminué de 36 % et des bactériémies de 16 %. Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoques a diminué de 43 % entre 2005 et la période pré-vaccinale [234]. Entre 2004 et 2005, une diminution de 28 % des cas de méningites à pneumocoques a été observée chez les enfants âgés de 2 à 24 mois [52].

Globalement le bénéfice de la vaccination en 2005 représente plus de 50 cas de méningites et de 100 cas de

bactériémies à pneumocoques évités chez les enfants de moins de 2 ans [242].

L'incidence annuelle des infections invasives à pneumocoque dans les pays industrialisés chez les enfants âgés de moins de deux ans est estimée à 160 cas pour 100 000 [4]. Les pneumocoques sont aussi responsables de 25-40 % des méningites bactériennes des enfants. Aux États-Unis, l'incidence annuelle des infections invasives à pneumocoque est estimée à 12,5/100 000 personnes. Elle est de 32/100 000 chez les sujets âgés de plus de 65 ans et de 38/100 000 chez les enfants de moins de 2 ans. Le nombre de cas annuel chez les enfants âgés de moins de 5 ans est estimé entre 72 et 103 pour 100 000 enfants.

Depuis l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent aux États-Unis, les données épidémiologiques ont montré chez les enfants de moins de 5 ans, une diminution de 98 % des infections invasives à pneumocoque (IIP) dues aux sérotypes inclus dans le vaccin et de 77 % de l'ensemble des IIP. Chez les enfants de moins de 2 ans les hospitalisations pour pneumonies toutes causes ont diminué de 39 % et celles pour pneumonies à pneumocoques tous sérotypes confondus ont diminué de 65 % [91].

La diminution de la sensibilité à la pénicilline apparaît en 1991 et croît ensuite au cours des années. Globalement, 20 souches (20 %) sont de sensibilités diminuées à la pénicilline dont 6 résistantes et 14 de résistance intermédiaire. La sensibilité à la pénicilline ne s'étend pas aux autres bêta-lactamines. Au total 18 % des souches sont résistantes aux macrolides, 13 % aux sulfamides, 25 % aux tétracyclines et 11 % aux phénicolés.

L'enquête réalisée en Normandie [436], sur 2115 souches isolées en 1996 et 1997 par les 20 laboratoires participant à l'observatoire régional du Pneumocoque de Normandie, a permis de préciser la résistance du pneumocoque aux antibiotiques dans cette région. Comme dans d'autres régions de France, plus de 50 % des souches sont résistantes aux macrolides et près de 50 % aux cotrimoxazoles. La fréquence des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) a fortement progressé (41,5 % à 56,2 %), ces souches sont surtout isolées chez l'enfant. Les souches résistantes à l'amoxicilline (1,2 %) et au céfotaxime (0,9 %) sont rares.

La résistance à la pénicilline parmi les souches de pneumocoques isolées du LCR chez l'enfant est passée de 11,7 en 1989 à 23,2 % en 1997. Six sérogroupes (23, 14, 6, 19 et 15) représentent 96,4 % des pneumocoques

porteurs de la résistance. En 2001, dans le LCR, 59,8 % étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) dont 18,8 % étaient résistantes « PRP ».

L'étude publiée par les observatoires régionaux [437] sur les *Streptococcus pneumoniae* concernant la résistance aux antibiotiques de 5 804 souches de pneumocoques isolées des liquides céphalo-rachidiens (LCR), des hémocultures et des prélèvements d'oreilles, analysés dans les services de microbiologie des centres hospitaliers, des laboratoires d'analyses et de biologie médicale participant à la surveillance des pneumocoques, a révélé que la prévalence des souches de pneumocoques de sensibilité diminuées à la pénicilline (PSDP) est en hausse, passant de 40,5 % en 1997 à 44 % en 1999 et à 55,4 % en 2001, de plus 29,4 % étaient (PSPD) à l'amoxicilline, et 19,3 % aux céfotaximes.

Dans le cadre d'une augmentation globale de la résistance l'analyse des résultats a montré que la prévalence des PSDP isolés chez l'enfant reste supérieure à celle qui est observée chez les adultes : 53 % vs 40 % en 1999 contre 71 % vs 46 % en 2001. Cette différence de résistance se retrouve pour de nombreux antibiotiques.

L'analyse du sérotype des souches isolées a montré que le vaccin heptavalent couvre 72 % de l'ensemble des souches, 94 % des PSDP, 65,8 % des hémocultures, 69,1 % des LCR et 89,2 % des prélèvements de l'oreille. Mais seulement 43,7 % des PSP sont pris en compte et le sérotype (15 % des souches de PSP) n'est pas inclus dans le vaccin.

Dans le monde, le pneumocoque est responsable de plus d'un million de décès par pneumopathie et par méningite, chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Le pneumocoque en France est la première cause de décès par infection bactérienne communautaire, et la première cause de méningite bactérienne, estimée chaque année à 150-200 cas pédiatriques chez le nourrisson et chez l'enfant âgé de moins de deux ans [28], occasionnant une mortalité de 10 % et des séquelles de 30 % parmi les survivants dont 15 % de séquelles neurologiques et 22 % auditives [298]. Il est le plus souvent en cause dans les otites moyennes aiguës (OMA) à égalité avec l'Hib [158].

La sévérité des infections à pneumocoque a été confirmée par une enquête effectuée dans des services de réanimation pédiatriques français portant sur 100 décès par infection bactérienne communautaire chez des enfants : la méningite représentait la première cause de mortalité, 42 cas dont 26 étaient dus à *S. pneumoniae*.

Un vaccin polysaccharidique 23 valents est disponible depuis 1973, mais ce vaccin avait l'inconvénient de n'être efficace qu'à partir de l'âge de 18 mois. La conjugaison à une protéine (CRM-197) du polysaccharide a permis la mise en jeu d'une réponse immunitaire T dépendante, ce qui confère une possibilité d'immunisation dès l'âge de deux mois et la constitution d'une mémoire immunitaire indispensable pour une protection de longue durée.

Le développement du vaccin heptavalent conjugué a été orienté vers la sélection d'un certain nombre de sérotypes spécifiques assurant une prévention de 86 % des bactériémies et 83 % des méningites chez les enfants âgés de moins de 6 ans aux États-Unis.

L'immunogénicité du vaccin pneumococcique conjugué a été clairement démontrée par Eskola [145], chez les enfants vaccinés à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, par une augmentation significative du titre des anticorps spécifiques, avec une différence de la moyenne géométrique en fonction des sérotypes inclus dans le vaccin.

Le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®) contient 7 polysaccharides purifiés de la capsule de *Streptococcus pneumoniae* [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F]. L'efficacité de ce vaccin contre les maladies invasives a été évaluée lors d'une étude en double aveugle menée en Californie du Nord (Essai Kaiser Permanente). Plus de 37 816 nourrissons ont été vaccinés soit avec Prevenar®, soit avec un vaccin témoin (vaccin méningococcique groupe C conjugué), à l'âge de 2, 4, 6 et 12-15 mois [56]. Trois cas seulement d'infections invasives à pneumocoque dues aux sérotypes inclus dans le vaccin, ont été observés contre 49 cas dans le groupe témoin ; soit une efficacité de 97,4 % vis-à-vis des sérotypes vaccinaux et de 87 % dans la prévention des pneumonies bactériémiques. La réduction du risque de pneumonie clinique avec examen radiographique thoracique anormal est estimée à 33 % et celle des pneumonies cliniques avec présence d'un foyer radiologique est de 73 %.

L'efficacité de Prevenar® dans la prévention de l'otite moyenne aiguë (OMA), a été évaluée en Finlande au cours d'une étude clinique randomisée en double aveugle chez 1 662 nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 4, 6, et 12 mois. Elle a montré une réduction de l'OMA de 57 % vis-à-vis des sérotypes inclus dans le vaccin, et de 34 % vis-à-vis de tous les sérotypes de pneumocoques [146]. Une augmentation de 34 % de l'incidence des OMA dues à des sérogroupes non vaccinaux a été observée chez les enfants vaccinés. Toutefois, le béné-

fice global s'est traduit par une diminution statistiquement significative de 34 % de l'incidence de toutes les OMA pneumococciques.

En ce qui concerne les otites moyennes récidivantes, dans l'étude finlandaise, l'impact du vaccin sur le nombre total d'épisodes d'OMA s'est traduit par une diminution non statistiquement significative de 16 %, tandis qu'au cours de l'étude de Californie du Nord l'impact du vaccin s'est traduit par une diminution statistiquement significative de 9,5 %. Mais comme le soulignent Peters et coll. [325], ce taux permet d'éviter au moins 420 000 des 7 millions d'OMA observées aux États-Unis. Il y a également eu une diminution de 20 % du nombre d'aérateurs tympaniques placés chez les enfants vaccinés.

Une réponse sérologique significative vis-à-vis de tous les sérotypes inclus dans le vaccin a été observée chez les nourrissons ayant reçu 3 ou 4 doses, avec des moyennes géométriques différentes en fonction des sérotypes.

Le vaccin induit des anticorps fonctionnels, mesurés par opsonophagocytose vis-à-vis de tous les sérotypes vaccinaux après primo-vaccination. L'inefficacité relative du vaccin pneumococcique chez les personnes âgées est due à la faible production des anticorps opsonisants mesurés par opsonophagocytose [163]. Par ailleurs, des anticorps IgA antipneumococcique spécifiques ont été détectés au niveau des muqueuses [291], ainsi qu'une diminution des porteurs nasopharyngés [272].

Heyneman et coll. [191] ont montré une réduction respective de 87 %, 57 % et 62 % chez les enfants âgés de moins d'un an, de deux ans, et de cinq ans, après l'introduction dans le programme de vaccination, du vaccin pneumococcique heptavalent à l'âge de 2, 4, 6 mois et 12-15 mois ; en revanche, l'incidence des otites n'a pas diminué de façon significative.

L'administration d'une dose de vaccin 23 valences, un an après vaccination par un vaccin heptavalent conjugué, a déterminé une réponse anamnétique vis-à-vis de chacun des sérotypes témoignant de la persistance de la mémoire immunitaire.

Aux États-Unis d'Amérique, l'ACIP [5] recommande la vaccination aux enfants âgés de 23 mois ou moins et aux enfants immunodéprimés ou atteints d'une maladie à risques, âgés entre 24 et 59 mois.

En France, d'après le calendrier de vaccination 2008 [39], et l'avis du 17 octobre 2008 du HCS, le vaccin

antipneumococcique conjugué heptavalent est recommandé à tous les enfants de moins de deux ans, selon un schéma en 2 injections à 2 mois d'intervalle aux âges de 2 et 4 mois et un rappel à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut être réalisé le même jour que la première dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillon en deux sites d'injections différents. Ce vaccin est également recommandée pour les enfants de 24 à 59 mois non vaccinés définis comme à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque, selon le schéma en 2 doses à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23 valents au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans, le vaccin polysidique 23 valents est recommandé tous les 5 ans pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (voir chapitre 4, Calendrier des vaccinations).

Une étude prospective randomisée en double aveugle concernant l'efficacité et la tolérance d'un nouveau vaccin pneumococcique conjugué à neuf valences [1, 4, 5, 9V, 14, 19F, 23F, 6B, et 18C] a été évaluée par Klugman et coll. [222], en Afrique du Sud, chez 40 000 nourrissons âgés de 28 à 48 jours, dont 19 922 ont reçu le vaccin nonavalent conjugué et 19 914 le placebo à l'âge de 6, 10 et 14 semaines. L'analyse des résultats a montré une diminution du taux de mortalité de 5 % chez les enfants vaccinés ; l'efficacité protectrice du vaccin contre l'ensemble des pneumococcies invasives est estimée à 50 % et à 72 % si seules les pathologies invasives associées à un des neuf sérotypes de pneumocoques inclus dans le vaccin sont considérés.

Par ailleurs, l'efficacité du vaccin nonavalent chez les enfants infectés par le VIH contre l'ensemble des pneumococcies invasives est de 53 % et de 43 % chez les enfants séronégatifs. Concernant la protection contre les pneumococcies pulmonaires confirmées par radiologie, l'efficacité est de 17 % sur l'ensemble de la cohorte, de 20 % chez les enfants non infectés par le VIH et de 13 % chez les séropositifs.

Une autre étude randomisée en double aveugle a été évaluée par Cutts et coll. [121], en Gambie chez des nourrissons âgés de 6 à 51 semaines ayant reçu soit trois doses du vaccin pneumococcique conjugué à neuf valences ($n = 8718$), soit un placebo administré à au moins 25 jours d'intervalle. L'analyse des résultats a montré une efficacité du vaccin de 37 % contre les pneumococcies pulmonaires confirmées par radiologie, de 77 % contre les pneumococcies pulmonaires invasives dues aux neuf sérotypes inclus dans le vaccin, et de

50 % contre tous les sérotypes. L'analyse des résultats a montré aussi une efficacité de 16 % contre la mortalité.

Un nouveau vaccin pneumococcique triskaidécavalent (13 valents) conjugué CRM-197 pourrait offrir une meilleure protection chez les nourrissons et les enfants, contre les infections pneumococciques invasives est en cours d'études. Le vaccin expérimental contient 13 des sérotypes de pneumocoque les plus communément associés aux pneumococcies graves. Sept d'entre eux (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) sont déjà présents dans Prévenar®, les six autres (1, 3, 5, 6A, 7F, et 19A) sont responsables de la plus grande part des cas d'infection invasive non couvertes par le vaccin actuel.

Les résultats comparatifs (Prevnar® et vaccin 13 valent) provenant de quatre essais cliniques de phase 3 menés en Europe (France, Allemagne, Royaume-Uni) ont montré la production d'anticorps fonctionnels contre les 13 sérotypes contenus dans le vaccin. La tolérance du vaccin Prevenar® et du vaccin 13 valent était comparable. Les réactions indésirables les plus souvent signalées étaient des réactions au point d'injection (érythème, induration), et des réactions générales (hyperthermie).

Infections invasives à méningocoque de séro groupe C

Il existe deux formes cliniques principales d'infections méningococciques. La forme la plus fréquente est la méningite cérébro-spinale ; plus rarement le méningocoque est responsable de chocs septiques foudroyants qui peuvent réaliser un purpura fulminans.

Les infections invasives à méningocoques (IIM) atteignent principalement les enfants et les adolescents. En 2004 l'âge des patients variait de 8 jours à 98 ans avec une moyenne de 19 ans et une médiane à 15 ans. Les nourrissons de moins d'un an représentaient 14 % des cas et au total, 77 % des cas étaient âgés de moins de 25 ans. Le taux d'incidence le plus élevé a été observé chez les nourrissons avant un an (16,8/100 000), il baissait ensuite jusqu'à 11 ans et augmentait à l'adolescence pour atteindre un maximum de 5,4/100 000 à 17 ans. Il était inférieur à 1,5/100 000 entre 24 ans et 78 ans.

La létalité de 12 % des IIM en 2004 est proche de celle de 2003 qui était de 11 % et plus faible qu'en 2001 et 2002, où elle était respectivement de 15 % et de 16 %. La létalité diminue progressivement avec l'âge de 16 % chez les moins d'un an à 9 % chez les 15–19 ans ; elle

augmente ensuite et atteints 24 % chez les patients de 50 ans et plus. En fonction du séro-groupe la létalité est de 18 % pour les IIM C, 14 % pour les IIM B, et 21 % pour les autres séro-groupes.

En présence d'un purpura fulminans, la létalité est de 35 %, et de 6 % en l'absence de purpura fulminans. L'analyse par séro-groupe et par groupe d'âge montre pour le séro-groupe B une augmentation significative de la proportion des décès chez les enfants entre un an et 4 ans et chez les personnes de 50 ans et plus. Pour le séro-groupe C, on note une augmentation de la proportion de décès chez les moins d'un an [324].

Malgré un traitement adéquat, la mortalité due à l'infection méningococcique est estimée à 10 % et parmi les survivants 11 % à 19 % gardent des séquelles neurologiques et une surdité définitive liée à une atteinte inflammatoire directe du nerf auditif et de l'oreille interne. Les séquelles neuro-psychiques sont loin d'être exceptionnelles : épilepsie résiduelle dans 5 % des cas ; déficit intellectuel dans 5 à 15 % des cas ; troubles de l'apprentissage sans atteinte majeure du QI dans 15 à 20 % des cas [258].

Aux États-Unis, 2 400 à 3 000 d'IMM sont notifiés tous les ans, avec une incidence annuelle relativement faible de 0,8 à 1,3/100 000, occasionnant approximativement 14 % de séquelles et 10 % de décès.

En France jusqu'à ces dernières années on ne disposait que d'un vaccin bivalent composé de polysaccharides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* A et C. Un vaccin contenant les valences A, C, Y, W 135 (Men-cavax[®]), a obtenu une AMM en 2008. Il devrait être disponible en présentation unidose fin 2008. Le vaccin actuel en présentation multidoses, est réservé aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination amaril.

En raison de leur faible immunogénicité chez l'enfant avant l'âge de 18 mois à 2 ans, les vaccins méningococciques n'étaient recommandés qu'à partir de cet âge. À l'inverse du méningocoque C, le polysaccharide A peut déterminer une séroconversion dès l'âge de trois mois, mais la réponse induite reste de courte durée, nécessitant deux injections supplémentaires à 3 mois d'intervalle.

Comme pour le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* de type b et le pneumocoque, la conjugaison du méningocoque à une protéine porteuse (CRM 197), a permis d'induire une réponse immunitaire T dépendante, et de rendre ce vaccin immunogène dès l'âge de

deux mois [249], ainsi que la constitution d'une mémoire immunitaire de longue durée.

Les IIM de séro-groupe B restent prépondérantes en France. Après une baisse en 2004, l'incidence des IIM est stable. Parmi les 721 cas notifiés en 2007, le séro-groupe est connu pour 639 cas, soit 98 %. Parmi ces cas, 421 sont du séro-groupe B (66 %), 161 du C (25 %), 23 du W135 (4 %), 26 du Y (4 %) et 5 cas de séro-groupes plus rares.

Après avoir augmenté en 2003 puis 2005, le nombre d'IIM est stable depuis deux ans. Après un pic d'incidence en 2002, le nombre d'IIM C a progressivement diminué jusqu'en 2005 et est stable depuis lors. Entre 2005 et 2007, le nombre d'IIM W135 a baissé tandis que le nombre d'IIM Y a augmenté.

En fonction de l'âge, le nombre de cas d'IMM chez des nourrissons de moins d'un an était de 103, soit 14 % des cas. Il était de 335 chez les moins de 15 ans, soit 46 % des cas et de 460 chez les moins de 20 ans, soit 64 % des cas.

Le taux d'incidence chez les nourrissons avant un an était de 12,7/100 000, puis il diminuait jusqu'à l'âge de 12 ans et augmentait à l'adolescence atteignant 3,7/10⁵. Il était inférieur à 1,5/10⁵ après 22 ans et remontait ensuite après 80 ans.

Le séro-groupe B est le séro-groupe prédominant dans toutes les classes d'âge. La proportion la plus élevée d'IIM due au séro-groupe B s'observe chez les enfants âgés de moins d'un an (80 %), celle due au séro-groupe C chez les 5–14 ans (53 %) et celles dues au séro-groupes W135 et autres (Y) chez les personnes de 50 ans et plus (respectivement 15 % et 18 %).

En 2004, le taux d'incidence nationale des IIM de séro-groupe C était en France Métropolitaine de 0,32/100 000 ; 33 départements n'ont déclaré aucun cas, le taux d'incidence était égal ou supérieur à 1 dans 3 départements : Cantal (1,36), Corse du sud, (1,38), Orne (1,38) Haute-Corse (2,07). Pour le séro-groupe B, le taux d'incidence était de 0,59/100 000. Vingt-deux départements n'ont déclaré aucun cas, l'incidence était supérieure à 1,5 dans trois départements : Seine-Maritime (1,53), Corse (1,66), Haute-Corse (2,07).

Une incidence plus importante a été observée en 2002, en effet, 5 départements présentaient un taux d'incidence supérieur à plus de deux fois la moyenne nationale (1,14) : les Hautes-Pyrénées (4,49), la Loire-Atlantique (3,75), les Pyrénées-Atlantiques (2,50), et le Tarn et Garonne (2,43). Pour les IIM de séro-groupe C,

le taux d'incidence national est de 0,41/100 000. Dix départements présentaient un taux supérieur à 1/100 000 (324).

L'augmentation des IIM de séro groupe C observée en France, a été également observée depuis quelques années dans plusieurs pays européens et a conduit cinq pays d'entre eux (Grande-Bretagne, Belgique, Irlande, Espagne, et Pays-Bas), à introduire le nouveau vaccin méningococcique C conjugué (CRM-197), dans leur calendrier vaccinal de routine des nourrissons et à mener de larges actions de vaccinations de rattrapage chez les enfants plus âgés.

À la différence de ces pays où l'incidence des IIM de séro groupe C, qui s'échelonnait entre 1,9 et 4,0 pour 100 000 habitants au moment où ils ont décidé l'introduction du vaccin dans leur calendrier vaccinal, en France le taux d'incidence nationale est nettement inférieur, estimé à 0,40 pour 100 000 habitants en 2001 et à 0,47 en 2002 [62]. Pour cette raison, l'introduction du nouveau vaccin conjugué dans le calendrier vaccinal n'a été recommandée que pour les groupes à risque par le CSHPF [133].

Le Royaume-Uni a été le premier pays à introduire, dès 1999, la vaccination de masse contre le méningocoque de séro groupe C. Une campagne de vaccination a commencé en novembre 1999. Le vaccin a été proposé à 14 millions de personnes âgées de moins de 18 ans ; au bout d'un an 70 % d'entre elles ont été vaccinés. L'efficacité vaccinale a été estimée à 88 % chez les enfants âgés de 12–30 mois et à 96 % chez les 15–17 ans. La proportion de sujets porteurs du séro groupe C était de 0,127 chez les personnes vaccinées contre 0,342 % chez les non vaccinées [268].

Dans le Puy-de-Dôme, au cours de l'année 2001, il a été constaté une nette augmentation globale des cas déclarés d'IIM par rapport aux années précédentes : 18 cas contre 6 en 1999 et 2000. La proportion des méningocoques C était particulièrement élevée : 11 en 2001 contre 1 en 1999 et 2000.

Début 2002, le vaccin méningococcique C a été utilisé dans le Puy-de-Dôme, puis au début de la même année dans trois départements contigus du sud-ouest de la France où le taux d'incidence moyen des IIM de séro groupe C atteignait 2,2/100 000 habitants [50].

En raison de l'augmentation du méningocoque C une campagne de vaccination a été lancée dans 84 communes du Puy-de-Dôme. La décision d'une vaccination des moins de 21 ans et des adultes de moins de 25 ans,

en contact étroit avec les communautés de jeunes, a été imposée à la suite de la survenue de deux nouveaux cas : un purpura fulminans mortel chez un enfant de 16 mois dans les derniers jours de l'année 2001, et une méningite chez un nourrisson de 8 mois le 6 janvier 2002 ; dans les deux cas un méningocoque C a été isolé. Un mois après la mise en route du programme de vaccination le 7 février 2002 plus de 60 000 jeunes avaient reçu le vaccin méningococcique C (Meningitec®), mais aussi A + C non conjugué.

Différentes études ont montré l'efficacité et la bonne tolérance du vaccin méningococcique C conjugué [205, 353, 438].

D'après le calendrier vaccinal 2008 [39], le vaccin anti-méningococcique C conjugué est recommandé à partir de l'âge de 2 mois pour les groupes à risque suivants :

- les sujets en contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe C ; la vaccination doit être réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent le contact.
- les sujets vivants dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque de séro groupe C est particulièrement élevée, sur décision des autorités après avis de la cellule de crise ;
- les enfants souffrant de déficit en fractions terminales du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Le vaccin anti-méningococcique C permet de vacciner l'enfant à partir de l'âge de 2 mois selon les schémas suivants :

- chez le nourrisson de moins d'un an, deux doses à au moins 2 mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie en respectant un intervalle d'au moins 6 mois après la deuxième dose ;
- chez l'enfant à partir d'un an, l'adolescent et l'adulte, une injection unique.

Au-delà de l'âge de 2 ans :

- le vaccin polysaccharidique tétravalent (A,C,Y,W135) est recommandé pour les enfants de plus de 2 ans porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ; ou souffrant de déficit en fractions terminales du complément ;
- l'utilisation indifféremment de l'un ou l'autre des vaccins antiméningococcique, polysaccharidique ou conjugué C pour les sujets contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe C ;
- l'utilisation d'un vaccin anti-méningococcique polysaccharidique AC ou conjugué C, pour les sujets

vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque de sérotype C est particulièrement élevée.

Deux vaccins méningococciques polysaccharidiques non conjugués et trois vaccins conjugués sont disponibles actuellement en France :

- le vaccin antiméningococcique A+C : il est préférable de ne pas vacciner avant l'âge de 18 mois. En cas de contact avec un malade atteint d'infection à méningocoque, cette limite peut être ramenée à 6 mois ;
- le vaccin conjugué C : la vaccination peut être faite à partir de 2 mois ;

Le vaccin tétravalent polysaccharidique A,C,Y,W135, commercialisé sous le nom de Mencevax® GSK, est exigé des pèlerins se rendant à La Mecque.

Trois vaccins méningococciques du groupe C oligosidiques conjugués à la protéine CRM 197 de *Corynebacterium diphtheriae*, adsorbé sur phosphate d'aluminium ayant les mêmes indications et contre-indications, sont disponibles actuellement : en France : Le vaccin Menin-gitec® des laboratoires Wyeth-Lederle ; le Meninvact® des laboratoires Aventis Pasteur MSD et le Menjugate® des laboratoires Socopharm, et un quatrième vaccin le Neisvac des laboratoires Baxter®.

Les trois premiers vaccins comportent le polysaccharide lié à un dérivé non toxique de la toxine diphtérique obtenue par mutation, la protéine CRM 197, tandis que le Neisvac® est conjugué à l'anatoxine tétanique adsorbé sur hydroxyde d'aluminium.

D'après le résumé des caractéristiques des produits, il n'y a pas de contre-indication à la vaccination, y compris la grossesse.

D'après les recommandations du CSHPF [133, 342], dès lors que le sérotype d'un méningocoque du groupe A, C, Y ou W135 isolé chez un malade est connu, *une vaccination est recommandée le plus rapidement possible après la connaissance du sérotype et dans un délai maximum de dix jours après le début de l'hospitalisation du malade, parallèlement à la chimioprophylaxie* :

Elle n'est proposée qu'aux sujets suivants :

- les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade ;
- les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le contact. Certaines mesures sont inefficaces et inutiles ; elles sont donc à proscrire. Ce sont :

- la désinfection rhino-pharyngée ;
- l'éviction de la collectivité et en particulier l'éviction scolaire des frères et sœurs, l'isolement des sujets contacts ;
- la désinfection ou la fermeture d'un établissement (scolaire par exemple) vu la fragilité du méningocoque.

Actuellement aucun vaccin n'est disponible en France contre le méningocoque B.

Depuis 2003, le département de la Seine-Maritime connaît une augmentation du nombre d'infections invasives à méningocoque en lien avec une souche particulière de méningocoque B appartenant au complexe clonal ST32, la souche B : 15 : P1.7,16. Cette souche provoque un nombre important de formes graves (purpura fulminans) dont plusieurs d'issue fatale.

Un vaccin spécifique développé à partir des vésicules membranaires externes (OMV) fabriqué en Norvège le MenBvac® exprimant l'ensemble des structures d'enveloppe de la souche B 44/76 adsorbé sur hydroxyde d'alun. La primo-vaccination nécessite 3 doses à 6 semaines d'intervalle et une dose de rappel environ un an après la primo-vaccination.

Par arrêté du 7 juin 2006, après avis des agences (Afsaps, InVS), du CSHPF et du CTV une campagne de vaccination par MenBvac a débuté le 12 juin 2006 pour l'ensemble des enfants et des adolescents âgés de 1 à 19 ans, résidant dans le département de la Seine Maritime en commençant par la tranche d'âge de 1-5 ans domiciliés dans les cantons de Dieppe-Est et Dieppe Ouest et Offranville. Après avis du haut Conseil de la santé publique du 5 septembre 2008, la vaccination par le MenBvac est étendue aux enfants de moins d'un an dans la région de Dieppe.

VACCINATION CONTRE LES MALADIES PARASITAIRES

L'approche vaccinale des maladies parasitaires a mis beaucoup de temps à prendre corps pour de multiples raisons : d'une part, les connaissances en immunologie parasitaire ont longtemps piétiné et d'autre part, la multiplication de certains parasites *in vitro* est encore impossible.

Les données actuelles sur les possibilités de vaccination parasitaire chez l'animal sont suffisantes pour affirmer que cette vaccination sera possible dans les années à venir chez l'homme. Des résultats encourageants sont

d'ores et déjà obtenus grâce à l'application de la recombinaison génétique pour la production de vaccins parasitaires.

Bilharzioses

Les bilharzioses sont des affections dues à *Schistosoma mansoni*, *haematobium*, *japonicum* ou *intercalatum*, transmises par des mollusques spécifiques qui vivent en eau douce et dont l'extension géographique détermine celle de la parasitose.

La maladie atteint au moins 300 millions d'individus par an dans le monde et elle est responsable d'environ 800 000 décès annuels dans 76 pays en développement, principalement dans les régions tropicales.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun moyen chimio-prophylactique et la chimiothérapie disponible ne prévient ni la réinfection, ni la transmission de la maladie, d'où l'intérêt d'un vaccin efficace contre cette affection.

Les recherches entreprises par Capron et coll. [75, 76], ont permis de mieux comprendre la biologie du parasite et son mode de transmission ainsi que le rôle des IgE et de certaines sous-classes d'IgG et d'IgA. On sait actuellement que dans cette parasitose, il peut y avoir une cytotoxicité IgE dépendante et qu'il existe une corrélation entre l'acquisition de l'immunité de l'homme, vers l'âge de 14-15 ans, et le taux sérique des IgE spécifiques.

L'infection par les schistosomes s'accompagne d'une production intense d'anticorps anaphylactiques de type IgE. Il a été démontré, en outre, que les personnes dont le sérum est riche en IgE résistent mieux que les autres aux infections, tandis que les sujets dont le sérum est riche en IgG4 sont beaucoup plus sensibles.

Plusieurs antigènes ont été identifiés dans l'induction de l'immunité, dont la protéine P28 de surface des larves. Celle-ci augmente la résistance des animaux aux parasites et réduit la masse des vers adultes qui infectent les animaux. Elle a été rebaptisée Sm28 GST (*Schistosoma mansoni*) à cause de son activité glutathion transférase. Elle a pu être synthétisée par recombinaison génétique dans divers microorganismes : *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, virus de la vaccine [465].

L'immunisation des rongeurs ou des babouins, avec Sm 28 GST, diminue la masse parasitaire et la fécondité des vers femelles en réduisant à la fois l'éclosion et la

viabilité des oeufs, liées à l'activité neutralisante des anticorps IgA spécifiques, et une protection partielle contre l'infection [465].

Des essais cliniques de phase I, utilisant la 28 GST de *S. haematobium* comme antigène sont en cours d'études [76]. D'autres essais utilisant la 28 GST de *S. japonicum* et *S. mansoni* sont réalisés en Chine, en Egypte, et en Afrique.

Paludisme

La lutte contre le paludisme dans le monde est loin d'être satisfaisante. Plus de 2 milliards de personnes sont exposées à cette maladie et plus de 2 millions en meurent chaque année surtout des enfants. La maladie est endémique dans plus de 100 pays. L'OMS estime qu'il y a eu au moins 300 millions de cas cliniques dont plus d'un million de décès. Près de 90 % de ces décès se sont produits en Afrique subsaharienne où ce sont les enfants en bas âge qui sont les plus atteints. Au cours de la période 1982-1997, on a déclaré chaque année en moyenne 25 millions de cas de paludisme à l'OMS, l'Afrique venant en tête, suivie par l'Asie.

En France métropolitaine, le nombre de cas de paludisme d'importation reste relativement important, estimé à 4400 en 2008 par le Centre national de référence (CNR) du paludisme. La diminution régulière du nombre de cas depuis 2000 n'a pas été observée en 2008, avec une stabilité par rapport à 2007. Les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (92 %), avec 83 % d'accès à *plasmodium falciparum*. Dans la grande majorité des cas, les accès palustres sont simples (90-95 %), 2 à 5 % sont graves. La létalité est de l'ordre d'une vingtaine de décès annuels correspondant à un taux de 5,4 pour mille de l'ensemble des accès et de 12,6 % des accès graves. Dans l'ensemble, les sujets atteints sont jeunes et de sexe masculin. Outre les cas d'importation observés, des cas de paludisme accidentels (4 cas après greffes : rein, foie, cœur, moelle osseuse) ou après transfusion sanguine ont été notifiés entre 2001-2004 [122-241]. En 2008, deux cas de contamination aéroportuaire ont été rapportés.

Les recherches concernant le paludisme sont devenues plus systématiques au cours de ces dernières années. Des progrès importants ont été réalisés dans la connaissance de l'immunologie du paludisme et le mécanisme de l'immunité humorale après infection a été élucidé par la mise au point de plusieurs réactions sérologiques

Dans le paludisme, la principale réponse immunitaire est suscitée par les stades érythrocytaires de l'infection du parasite, et l'immunité humorale constitue un élément important de la résistance acquise contre le paludisme. Chez l'homme, elle s'accompagne d'une augmentation considérable des concentrations et des taux de synthèse des immunoglobulines sériques. Les anticorps spécifiques responsables appartiennent à la classe des IgG et des IgM, avec apparition des diverses antiglobulines et hémagglutinines. Une partie seulement de ces anticorps joue un rôle protecteur, mais il existe une immunité croisée entre les différentes variétés d'une espèce, ce qui est un facteur encourageant en ce qui concerne la vaccination.

Les enfants nés de mères vivant dans des régions où le paludisme sévit à l'état endémique sont généralement protégés pendant les trois premiers mois de la vie. Ce n'est qu'à partir de cet âge que l'enfant devient réceptif à la maladie, occasionnant un taux de létalité très important.

Les enfants non traités acquièrent progressivement dans les dix premières années une immunité qui se manifeste d'abord par une production croissante de gamétocytes et secondairement par une aptitude de plus en plus grande à tolérer les parasitémiées de niveau assez élevé sans manifestation clinique importante.

Les propriétés immunosuppressives du *plasmodium* semblent retarder le développement de l'immunité protectrice, ce qui explique que celle-ci mette longtemps à se constituer dans les conditions naturelles.

L'immunité protectrice s'exerce principalement vis-à-vis des formes extra-cellulaires du parasite (sporozoïtes, mérozoïtes, gamètes). Les réponses sont dirigées contre les antigènes spécifiques d'espèces et de stades situés à la surface des formes extra-cellulaires.

La preuve d'une immunité naturellement acquise contre le paludisme après infection, a incité de nombreux chercheurs à la mise au point d'un vaccin et à son application aux rongeurs comme modèle animal.

En fonction du développement cyclique des parasites du paludisme, plusieurs possibilités s'offrent pour la préparation d'un vaccin :

- *des vaccins dirigés contre les sporozoïtes* : ces vaccins préviendraient l'infection de l'hôte vertébré et produiraient un état réfractaire stérile contre les infections des plasmodiums ;
- *des vaccins dirigés contre les mérozoïtes* qui empêcheraient ces derniers d'infecter les érythrocytes et

s'opposeraient ainsi à la production des formes parasitaires, réduisant ainsi le réservoir de gamétocytes ; elles visent à prévenir l'apparition des symptômes de la période d'état ;

- *des vaccins dirigés contre les gamètes*. Ces vaccins ne seraient pas protecteurs pour l'hôte vertébré. Ils inactiveraient les gamètes mâles et rendraient la fécondation impossible, freinant ainsi la transmission de la maladie en empêchant l'infection des moustiques et la production de sporozoïtes. Ils réduiraient ainsi considérablement la transmission de la maladie en limitant la contamination des moustiques par le parasite (135). L'application de la technique de fusion cellulaire « Hybridomes » mise au point par Kohler et Milstein (224), a permis de produire des anticorps monoclonaux purs dont certains se sont révélés protecteurs. Ces anticorps monoclonaux devraient être utiles pour l'isolement d'antigènes spécifique purs.

Des progrès considérables ont été enregistrés depuis 1976 en ce qui concerne la production du parasite, grâce à la mise au point de la culture continue *in vitro* des stades érythrocytaires de *falciparum* par Traeger et Jensen (420).

En fait, les recherches actuelles s'orientent vers la mise au point d'un vaccin multistade contenant les antigènes spécifiques des différentes phases du cycle du *plasmodium* et capable d'induire à la fois une réponse immunitaire humorale et cellulaire (448).

Un vaccin synthétique le SPf66, mis au point par Patarroyo, contre le *Plasmodium falciparum*, a montré son efficacité et sa bonne tolérance lors d'un premier essai clinique, en double aveugle, chez 1 548 Colombiens âgés de plus d'un an (318, 425). La moitié d'entre eux ont reçu trois doses de vaccin tandis que l'autre moitié recevait un placebo. Le suivi clinique des participants a continué pendant un an après l'administration de la troisième dose. Pendant cette période, 168 épisodes de paludisme ont été observés dans le groupe vacciné contre 297 dans le groupe placebo soit une efficacité de 39 %. Le taux d'incidence d'un premier épisode du paludisme est de 22 % par an dans le groupe vacciné contre 35 % dans le groupe avec placebo.

La protection contre le premier épisode est en moyenne de 33,6 %. Elle est plus élevée chez les enfants âgés de moins de quatre ans (77 %) et chez les personnes âgées de plus de 45 ans (67 %). L'efficacité protectrice pour le second épisode est de 50 %.

Une autre étude effectuée en Tanzanie dans une région de transmission palustre très intense, chez des enfants âgés de 1 à 5 ans, a montré une efficacité de 31 % [11, 419].

Alonso et coll. [11] trouvent une efficacité de 25 %, 18 mois après la troisième dose du vaccin SPf 66 chez des enfants âgés de 1 à 5 ans.

Les études ultérieures effectuées avec ce vaccin n'ont pas confirmé, non plus, son efficacité. En effet, l'étude réalisée en double aveugle en Gambie avec le même vaccin, dans une zone de transmission saisonnière de faible intensité, chez des nourrissons âgés de 6 à 11 mois au moment de la première injection, a montré seulement une efficacité de 8 %.

Bojang et coll. [58] trouvent des résultats comparables après vaccination de 630 enfants âgés de 6 à 11 mois avec trois doses de vaccin synthétique SPf 66. L'efficacité protectrice de ce vaccin contre le premier épisode de paludisme et contre tout épisode était respectivement de 8 % et 2 %.

Un candidat vaccin dénommé RTS,S/AS02A, développé en Belgique par (Glaxo Smith Kline), constitué d'une protéine recombinante RTS, une protéine de fusion associant la partie C-terminale de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum* (souche NF54), y inclus la séquence répétée R et les épitopes T, à l'antigène de surface S du virus de l'hépatite B. La protéine de fusion est produite chez la levure *S. Cerevisiae*. Le vaccin contient un nouvel adjuvant l'AS02A, de l'HBsAg libre et deux immunostimulants : le lipide A monophosphorylé et le QS21 dérivé de la saponine [398, 399].

Un essai avec ce vaccin, a été mené en Gambie chez 306 hommes, âgés de 18 à 45 ans dont la moitié a reçu 3 doses du vaccin et l'autre moitié le vaccin rabique utilisé en Gambie. Après 15 semaines de surveillance, l'efficacité de ce vaccin a été estimée à 34 %, mais cette efficacité a diminué de 71 % durant les neuf premières semaines de suivi, pour tomber à 0 % dans les dernières semaines de surveillance [59].

L'année suivante 158 hommes d'entre eux, ont reçu une injection de rappel du vaccin RTS,S/AS02A ou du vaccin rabique. Au terme d'un suivi de neuf semaines, l'incidence des infections s'est établie à 1,9 par personne-année chez les vaccinés contre 2,7 % dans le groupe contrôle. Enfin, au plus fort de la période de transmission, l'efficacité a été estimée à 47 %.

Selon ces auteurs, l'inconvénient de ce vaccin est la brièveté de son efficacité, qui n'est que de deux à trois mois ; pour cette raison, il serait d'une utilité limitée en zone de forte endémie, mais pourrait présenter un intérêt dans les régions où la saison de transmission de la maladie est courte.

Un deuxième essai clinique en phase II b de ce vaccin, a été mené par Alonso et coll. [12], au Mozambique sur 2 022 enfants âgés de 1 à 4 ans, répartis en double aveugle en deux groupes. Les enfants du 1^{er} groupe (n = 1 605), ont reçu trois injections de 25 µg de RTS,S/AS02A adjuvé, tandis que ceux du 2^e groupe (n = 417), ont eu une injection de vaccin pneumococcique et deux injections de vaccin contre l'*Haemophilus influenzae b*.

Le contrôle sérologique effectué à la fin du 6^{ème} mois après vaccination a montré une acquisition importante des anticorps ciblant le circumsporozoïte de *P. falciparum*, et une immunogénicité plus importante chez les enfants âgés de moins de 24 mois.

L'analyse des résultats observés a montré une baisse de l'incidence de l'infection par *P. falciparum*. En effet, dans le groupe des enfants vaccinés, cette incidence est 37 % plus faible que dans le groupe contrôle (11,9 % versus 18,9 %). L'efficacité dans la prévention des crises sévères atteint 57,7 % et l'efficacité du vaccin à repousser dans le temps la première infection était de 45 %.

Dans une autre étude en phase I/II b de ce vaccin menée par Aponte et coll. [23] chez 214 nourrissons vivant dans une zone de forte transmission du paludisme en Mozambique, répartis de manière aléatoire en deux groupes l'un recevant le RTS,S/AS02D en trois injections vaccinales à 10, 14, et 18 semaines, et l'autre servant de groupe contrôle un vaccin contre l'hépatite B (EngerixB®). Les enfants étaient suivis cliniquement et immunologiquement pendant les six mois suivant l'injection de la première dose.

Parmi les 214 enfants de l'étude, 151 ont bénéficié d'une analyse pré-et post-vaccinale : 76 dans le groupe ayant reçu le vaccin et 75 dans le groupe contrôle. Avant vaccination à l'âge de 10 semaines 33 % des enfants des deux groupes avaient un taux faible d'anticorps anticircumsporozoïtes d'origine placentaire. Un mois, après la troisième injection du candidat vaccin RTS,S/AS02A, 99 % des enfants avaient des anticorps contre le plasmodium. Quatorze semaines après la dernière dose, le taux de positivité était encore de 98 %. L'efficacité du vaccin à prévenir de nouvelles infections a été de 65 % dans les trois mois suivant la

dernière injection contre 45 % observés lors des précédentes études sur des enfants âgés de 1 à 4 ans. Cependant Aponte et coll. n'excluent pas que cette différence soit du au hasard. La fréquence de l'infection à la fin de la période de suivi n'était statistiquement pas différente entre le groupe d'enfant ayant reçu le vaccin et le groupe contrôle.

Un essai clinique en phase II b du vaccin antipaludéen RTS, S/AS02D a été mené par Abdullah et coll. [2] en Tanzanie chez 340 enfants répartis de manière aléatoire en deux groupes. Les enfants du premier groupe, ont reçu trois injections du vaccin RTS, S/AS02D adjuvé, aux âges de 8, 12, et 16 semaines ; tandis que ceux du deuxième groupe, ont eu trois injections du vaccin contre l'hépatite B. Tous ont eu le même jour un vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, et l'*Haemophilus influenzae* b.

Bejon et coll. [40] rapportent les résultats d'une étude de phase 2b en double aveugle chez 894 enfants au Kenya et en Tanzanie, du candidat vaccin antipaludéen RTS,S avec l'adjuvant AS01E en comparaison avec le vaccin rabique chez des enfants âgés de 5 à 17 mois. L'analyse des résultats a montré une efficacité de 56 % contre tous les épisodes de paludisme clinique.

Tous les enfants étaient suivis cliniquement et immunologiquement pendant les neuf mois suivant l'injection de la première dose. Le vaccin était bien toléré. Le titrage des anticorps contre *Plasmodium falciparum* circumsporozoïte a montré un mois après vaccination, une acquisition des anticorps chez 98,6 % des enfants qui ont reçu le vaccin. Pendant les 6 mois après la troisième dose, les incidences des nouveaux cas de paludisme et des cas de maladies déclarées ont diminué respectivement de 65 et 59 %.

D'autres recherches sont orientées vers le développement d'un vaccin multivalent multistade, contenant plusieurs peptides antigéniques, correspondant à plusieurs stades du parasite.

Shi et coll. [383] ont développé ce type de vaccin par la mise au point d'un gène synthétique codant des épitopes exprimés à différents stades de la vie du *Plasmodium falciparum*. La protéine recombinante ainsi obtenue associée à des adjuvants a été administrée à des lapins chez lesquels elle a provoqué l'apparition d'anticorps capables de reconnaître tous les stades du parasite.

Un premier vaccin dirigé contre les formes préérythrocytaires, utilisant l'ADN du parasite a été expérimenté

par Hoffman et coll. [193], a déterminé une protection chez 68 % des souris contre une inoculation de 100 sporozoïtes.

Un vaccin à ADN dit « altruiste » en cours d'étude, destiné non pas à protéger le sujet immunisé, mais à interrompre la transmission au niveau du moustique. Le principe est d'induire la formation d'anticorps qui seront ingérés par le moustique lors de la piqûre et vont bloquer soit la fécondation des formes sexuées du parasite, soit le développement de l'œuf qui résulte de cette fécondation. Ce vaccin peut ainsi interrompre la transmission du plasmodium au vecteur. Les essais réalisés par Lobo et coll. [255], avec l'ADN de deux gènes qui codent pour deux protéines du gamète, la PFs 25 et la PFg 27, a montré une réduction jusqu'à 97 % du nombre d'ovocytes dans l'estomac du moustique et de 75 % du taux d'infection. Les résultats sont moins bons lorsque l'immunisation est effectuée avec des gènes codant pour PFg27 avec ou sans PFs 25.

Le TP et coll. [238] ont vacciné 20 adultes par voie intra-musculaire en trois injections à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel un an plus tard, avec un ADN plasmidique codant pour la protéine circum-sporozoïte (CS) du *Plasmodium falciparum*. L'étude des résultats a montré une réponse en CTL, avec absence d'anticorps spécifique de l'antigène.

Prieur et coll. [340], ont testé l'efficacité d'un vaccin exprimant six peptides antigéniques choisis en fonction de données obtenues lors d'essais vaccinaux réalisés chez l'homme à partir de sporozoïtes radioatténués. Les six antigènes préérythrocytaires de *P. falciparum* retenus ont été combinés pour former une longue polyprotéine hybride la L3SEPTL. Celle-ci a été insérée d'une part dans un vecteur plasmidique utilisé pour la primo-vaccination et, d'autre part, dans deux virus Atténués, FP9 (une souche atténuée du virus de *molluscum contagiosum*) et MVA (le virus modifié de la vaccine d'Ankara), utilisés pour les injections de rappel. L'efficacité de ces vaccins a été testée chez la souris. L'efficacité de vecteurs identiques mais contenant un seul antigène a également été évaluée.

Il est apparu, qu'après primo-vaccination par un plasmide exprimant un seul antigène, le MVA-L3SEPTL, stimule la réponse des cellules TCD8+ spécifique de l'antigène utilisé.

Une efficacité identique est obtenue si un MVA exprimant uniquement l'antigène de la première injection est utilisé pour le rappel. Les mêmes résultats sont obtenus lorsque le vecteur FP9 est utilisé à la place de

MVA. En revanche lorsque la primo-vaccination est réalisée avec un plasmide exprimant la polyprotéine complète, aucune réponse immunitaire satisfaisante n'est obtenue après rappel. D'après ces auteurs la polyprotéine complète présenterait un intérêt pour les rappels dans les zones endémiques où la population a déjà eu un contact avec l'un ou l'autre des antigènes contenus dans la polyprotéine, dans ce cas une injection de rappel pourrait stimuler une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes déjà rencontrés par les patients.

Leishmanioses

La leishmaniose sévit à l'état endémique dans 88 pays dont 72 % dans les pays en développement : dans une partie de l'Afrique, en Inde, au Moyen-Orient ; ainsi que dans le sud de l'Europe et en Amérique latine. La maladie est responsable tous les ans de deux millions de nouveaux cas dans le monde et, au moins 1/10 de la population mondiale risque d'être infecté. Le nombre de décès en 2001 est estimé à 59 000 cas.

La déclaration de la maladie n'est obligatoire que dans 32 des 88 pays endémiques, un nombre important de cas ne sont jamais déclarés.

Les leishmanioses sont des zoonoses, dont les réservoirs de parasites diffèrent selon les régions. La contamination humaine est accidentelle, occasionnée par piqûre d'insectes infestés, les phlébotomes. Les réservoirs animaux varient d'une région à l'autre. Il s'agit de rongeurs, de chiens ainsi que d'autres mammifères.

On distingue six espèces différentes de *Leishmania* (*L. donovani*, *L. majeur*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. brasiliensis*, *L. mexicana*), qui peuvent infester l'homme, mais déterminent du point de vue clinique différentes pathologies : l'infection peut être viscérale ; le Kala-azar, cutanée responsable d'une ulcération chronique : le bouton d'orient ou cutanéomuqueuse fréquente en Amérique latine où plus de 12 millions de personnes sont atteintes de la forme viscérale de la maladie, et au moins 400 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année dans 97 pays.

Il est actuellement établi que les malades guéris d'un Kala-azar ne se réinfectent jamais et l'immunité persiste plus de dix ans sinon toute la vie. Manson-Bahr et coll. ont pu obtenir artificiellement une telle immunité à partir d'une culture de *Leishmania donovani* isolé chez un rongeur sauvage.

Plusieurs candidats vaccins inactivés, vivants atténués, à sous-unités recombinantes ainsi que des vaccins recombinants synthétiques sont actuellement en cours d'étude chez l'homme, ou en expérimentation chez l'animal. Des souris vaccinées avec des parasites irradiés ont été protégées contre l'infection.

L'étude de l'immunité chez les souris de plusieurs gp 63 synthétisées par différentes souches de leishmanies, par Spitzer et coll. [388], n'a montré qu'une protection de 50 % contre l'infestation leishmanienne quelque soit la gp 63 utilisée.

Des vaccins préparés à partir de la protéine gp 63 de la membrane de leishmanies, ainsi que l'utilisation de bactéries (BCG, *Typhimurium*) ou de virus recombinant exprimant la gp 63 sont en cours d'étude actuellement.

Un vaccin préparé à partir d'une glycoprotéine lipidique tels que leishmania lipophospholycocan (LPG), détermine une protection cutanée lorsqu'il est adjuvé à un liposome ou à *Corynebacterium parvum* [361].

Les études cliniques effectuées au Brésil et en Equateur ont permis de démontrer qu'un mélange de cinq leishmanies tuées ou une seule souche de *L. amazonensis* induit une protection contre l'infection naturelle.

Des essais cliniques de plusieurs candidats vaccins contre les leishmanioses réalisés chez l'homme ou en cours d'expérimentation chez les souris ou les singes dans différents pays, sont résumés dans le tableau 19-4.

VACCINATION CONTRE LES MALADIES VÉNÉRIENNES

Les maladies à transmission sexuelle sont largement répandues dans le monde. On connaît aujourd'hui plus de 20 agents pathogènes propagés par contact sexuel dont le dernier né est le virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).

Les activités de recherche, développées ces dernières années sur les divers aspects des maladies sexuellement transmissibles, ont considérablement augmenté nos connaissances quant à l'immunité et à la pathogénie de ces maladies, permettant ainsi de notables progrès vers une amélioration de la prévention, du diagnostic, du traitement et de la mise au point de vaccins vis-à-vis de certaines d'entre elles.

Tableau 19-4. Sommaire des études de la vaccination contre la Leishmaniose chez l'homme et l'animal (rapporté par Handman et al. [181]).

ANTIGÈNE	MODE DE VACCINATION (PAYS)	PROTECTION	HÔTE
Promastigotes V.A.	Prophylactique (Russie, Israël)	Dépend de la virulence	Hommes
Promastigotes tués	Prophylactique (Moyen-Orient, Brésil)	Variable	Hommes
Promastigotes tués + BCG	Thérapeutique (Brésil)	Guérison	Hommes
Promastigotes + BCG	Prophylactique (Iran)	Pas de protection	Hommes
Promastigotes + IL2	Prophylactique	Bonne	Primates, souris, chien
Promastigotes irradiés	Prophylactique	Bonne	Souris
Promastigotes V.A.	Prophylactique	Bonne	Souris
Peptides synthétiques ou recombinant	Prophylactique	Bonne	Souris, primates
Gp 63 recombinant ou Gp 46/M2/PSA-2 natif	Prophylactique	Excellente, dépend de l'adjuvant	Souris
Recombinant LACK	Prophylactique	Bonne, augmentée par IL-12	Souris
A2, PA, P8	Prophylactique	Bonne	Souris
Antigène LCRI	Prophylactique	Bonne	Souris
ADN Nu Gp 63, PSA-2 et LACK	Prophylactique ou thérapeutique	Bonne	Souris

Sida

Au 31 décembre 2007, le nombre total de cas de sida notifié en France depuis le début de l'épidémie est de 63 205. Le nombre de personnes ayant développé un sida et toujours vivantes est estimé à 28 446. On estime à environ 6500 le nombre de personnes ayant découvert leur positivité en 2006 et 6 500 en 2007, en diminution par rapport aux estimations des années précédentes (7 500 en 2004, 6 700 en 2005). Parmi les nouveaux diagnostics de sida en 2007 la proportion des femmes est de 31 %, proportion stable depuis 2004, alors qu'elle avait augmenté progressivement durant les années précédentes. Cette proportion varie selon la nationalité : en 2007, 71 % des personnes sont originaires d'un pays d'Afrique subsaharienne et 24 % de nationalité française sont des femmes. Six personnes sur 10 découvrant leur séropositivité en 2007 ont été contaminées par rapports hétérosexuels et parmi celles-ci, la moitié est de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne. La proportion d'hommes a progressivement augmenté parmi les séropositifs, passant de 58 % en 2003 à 71 % en 2007, liée à l'augmentation constante de la proportion d'hommes contaminés par rapport homosexuel passant de 26 % en 2003 à 38 % en 2007, alors que la proportion d'hommes est stable parmi les personnes contaminées par rapports hétérosexuels (autours de 42 %). L'âge moyen des personnes atteintes est de 38 ans en 2007 pour l'ensemble des cas, les femmes étant plus jeunes (35,5 ans) que les hommes (39,4 ans).

Les personnes de nationalité étrangère représentent 40 % des séropositifs en 2007 (63 % chez les femmes et 28 % chez les hommes), cette proportion a régulièrement diminuée en cinq ans depuis 2003 (53 %).

Sur la totalité des 162 enfants de moins de 15 ans découverts séropositifs entre 2003 et 2007 (dont 20 en 2007), 72 sont nés en Afrique subsaharienne, 57 en France et 15 dans un autre pays (pour 18 enfants le pays de naissance est inconnu). La quasi totalité des enfants a été contaminée par transmission materno-foetale (âge moyen au diagnostic est de 4,8 ans) ; quatre enfants âgés de 14 ou 15 ans ont été infectés par voie sexuelle. Pour 37 enfants (moyenne d'âge 7,3 ans), le mode de contamination est inconnu et la majorité d'entre eux est née hors de France [37]. En 2006, 27 259 nouveaux cas de VIH ont été déclarés parmi 28 pays de l'Union européenne, représentant un taux de 67,7 cas par million d'habitants. La majorité des cas concerne des hommes (66 %) et 11 % ont été diagnostiqués chez des personnes âgées de 15 à 24 ans (Nardonne et coll.).

Le rapport 2007 de l'Onusida [309], fait état d'une baisse de la progression de l'épidémie. la raison principale de cette baisse (39,5 millions en 2006 contre 33,2 millions en 2007), est dû à une révision des chiffres fournis par l'Inde ainsi que par cinq pays d'Afrique subsaharienne. En revanche on note une augmentation du nombre de nouvelles contaminations en Europe de l'ouest depuis cinq ans et une stabilisation en Amérique du Nord. On estime, en 2007, dans le

monde, à 33,2 millions le nombre de personnes infectées par le VIH, 2,5 millions de personnes ont été nouvellement infectées occasionnant 2,1 millions de décès. Selon les estimations, en 2007 il y a eu 1,7 million de nouvelles infections en Afrique subsaharienne, une baisse significative depuis 2001. La région reste toutefois très sévèrement touchée. Quelque 22,5 millions de personnes vivant avec le VIH, soit 68 % du total mondial, se trouvent en Afrique subsaharienne.

Depuis 2001, le nombre de personnes vivant avec le VIH en Europe orientale et en Asie centrale a augmenté de plus de 150 %, passant de 630 000 à 1,6 millions en 2007.

L'extrême variabilité du VIH constitue une difficulté majeure dans le développement d'un vaccin contre le sida, la production d'un vaccin dirigé contre une seule souche peut, en effet, ne pas protéger contre d'autres souches.

Deux facteurs essentiels sont à prendre en compte pour la future mise au point d'un vaccin :

- une parfaite innocuité chez les sujets vaccinés ;
- une production à grande échelle, afin de bénéficier d'une application aussi large que possible.

Actuellement, il n'existe pas de modèle animal permettant de tester l'efficacité et l'innocuité d'un vaccin anti-VIH avant son application chez l'homme. La répllication du virus humain chez le chimpanzé, le seul animal d'expérimentation, entraîne une infection inapparente avec apparition d'anticorps. Cependant, ce modèle a permis de démontrer que l'infection pouvait être prévenue avec une vaccination avec la gp 120, la gp 160 ou avec un vecteur recombinant suivi de rappel avec un vaccin peptidique. Le macaque n'est pas infecté par le VIH mais l'est par le SIV et le VIH2 ; il développe une maladie apparentée au sida.

Marc Girard et ses collaborateurs ont montré que les préparations vaccinales utilisées chez les chimpanzés protégeaient non seulement contre l'infection d'épreuve du virus purifié, mais aussi contre les lymphocytes infectés [164, 165].

Les approches suivies chez le chimpanzé ont été légèrement adaptées à l'homme afin de faire l'objet d'essais cliniques chez des volontaires sains séronégatifs. Les essais menés actuellement dans le monde ont pour but de tester la tolérance et l'immunogénicité des candidats vaccins.

Des souris transgéniques ainsi que des lapins exprimant les récepteurs humains CD4 et CCR5 sont en

cours de développement. Ces modèles paraissent prometteurs, mais leur sensibilité au virus paraît faible.

Actuellement, environ 50 candidats vaccins sont en essai clinique en phase I ; plusieurs de ces vaccins sont en cours d'étude en phase II et III. D'autres vaccins sont en expérimentations animales. Ils sont préparés soit à partir du virus entier inactivé, soit par recombinaison génétique utilisant comme vecteur d'expression, le BCG, les salmonelles recombinantes, les adénovirus, le virus de la vaccine atténué (Nyvax) et tout récemment, le virus de la variole du canari (Alvac), où l'on a cloné des gènes codant pour la protéine d'enveloppe gp 160 ou ses deux sous unités, la glycoprotéine 120 et 41 [108, 115, 284].

Des résultats encourageants sont obtenus avec des pseudo-particules virales (*Virus like particles* ou VLP) ne contenant pas d'ARN infectieux. Le virus de l'encéphalite équine (VEE) a été rendu non pathogène et à fort pouvoir de répllication, par délétion partielle du génome. L'intérêt de ce virus, qui n'est pathogène ni chez l'homme ni chez le singe, est qu'il infecte les cellules dendritiques qui jouent un rôle important dans l'activation du système immunitaire. Le VEE fait produire des quantités importantes d'antigènes intracellulaires et une disparition du virus.

Des vaccins à sous unités à base de glycoprotéine d'enveloppe (gp 120 et gp 160) associées à divers adjuvants sont en cours d'étude. Les résultats obtenus ont montré qu'aucun de ces vaccins n'avait induit de CTL et les anticorps obtenus n'étaient pas capables de neutraliser les virus sauvages de sujets infectés.

Des vaccins peptidiques synthétiques ont été également testés. Ils sont utilisés pour stimuler ou rappeler le système immunitaire envers les épitopes spécifiques. Des peptides V3 ont été expérimentés chez l'animal et chez l'homme pour renforcer la réponse immunitaire. Ces vaccins ont été bien tolérés. Aucun phénomène d'immunodépression ni de baisse des cellules CD4 n'a été observé.

Depuis dix ans, l'ANRS poursuit une stratégie vaccinale fondée sur l'utilisation de lipopeptides constitués de fragments synthétiques de protéines virales associés à une chaîne lipidique, celle-ci assure une meilleure pénétration intracellulaire du peptide dans les cellules présentatrices de l'antigène favorisant ainsi la réponse immunitaire.

Ce vaccin a été évalué d'abord chez l'animal, puis chez l'homme, avec des essais associant les lipopeptides à un

vecteur viral dans lesquels sont insérés des gènes codant pour les mêmes que celles retrouvées dans les lipopeptides. Le vecteur utilisé est le *Canary pox* (Alvac). D'autres vecteurs le MVA (virus Ankara) ou les adénovirus seront utilisés dans les prochains essais.

Des essais vaccinaux de phase I et II sont actuellement en cours. Les résultats observés sont encourageants, les lipopeptides induisent des réponses cellulaires T multitépitoques. Les réponses anticorps sont présentes chez 90 % des volontaires vaccinés, les CD4 anti-VIH multispécifiques chez 80 %, et les réponses CD8 cytotoxiques anti-VIH multispécifiques dans plus de la moitié des cas. Les résultats montrent aussi que les lipopeptides peuvent induire un effet de rappel, chez des volontaires ayant reçu trois à cinq injections d'Alvac-VIH.

Plusieurs vaccins ADN ont été produits et expérimentés chez des petits animaux de laboratoires et chez des primates. Les résultats obtenus après l'administration par voie intramusculaire ou par « canon à gène » (*gene gun*) de ces vaccins ont montré la production d'anticorps neutralisants et de CTL, vis-à-vis des antigènes VIH et VIS. Afin d'augmenter l'immunogénicité de ces vaccins, des études sont en cours, pour la mise au point de vaccins ADN associés à diverses formulations adjuvantes, à des cytokines ou la mise au point de nouveaux systèmes.

Un essai a été réalisé avec un vaccin à base d'ADN correspondant à une partie seulement des gènes du VIH. L'injection sous-cutanée de ce vaccin par Robinson et coll. [358], suivie de plusieurs rappels avec un pox-virus recombinant, a induit une immunité chez les quatre singes vaccinés, évitant ainsi trois infections d'épreuve, les deux premières ont été réalisées avec le SHIV-IIIb, peu virulent, la troisième avec la souche SHIV-IIIb, 89,6 P très pathogène. Certains singes ont bien été infectés, mais le virus était indétectable dans le plasma des quatre singes. Cependant, un test transfusionnel réalisé huit semaines après la dernière infection par le SHIV 89,6 P s'est soldé par la contamination de deux animaux naïfs. En fait, l'aspect le plus important est l'absence d'anticorps chez les quatre singes les mieux protégés. L'immunité conférée était donc strictement cellulaire.

Un candidat vaccin thérapeutique à base de cellules dendritiques pulsées et de virus VIH inactivé du patient a permis une réduction importante et prolongée de la charge virale, chez des patients infectés par le

VIH permettant ainsi de bloquer la progression de la maladie.

L'essai clinique entrepris par l'équipe de Jean-Marie Andrieu, chez 18 volontaires infectés par le VIH a montré après trois injections à deux semaines d'intervalle de ce candidat vaccin, une réduction de la charge virale de 80 % en moyenne pendant quatre mois et une suppression de plus de 90 % chez huit d'entre eux pendant une période prolongée supérieure à un an. Par ailleurs, les CD4 qui diminuaient progressivement pendant les six mois précédant l'essai ont augmenté significativement à partir de j 28 jusqu'à j 112 pour ensuite retourner progressivement à leur taux de base.

Les essais effectués avec les candidats vaccins ne représentent qu'une étape préliminaire, malgré les progrès accomplis ces dernières années. Plusieurs problèmes devront encore être résolus :

- la vaccination pourrait-elle protéger contre l'infection par voie génitale ou rectale, puisque dans la nature, le virus du sida se transmet essentiellement par voie sexuelle ?
- est-il nécessaire de mettre au point de nouvelles préparations vaccinales susceptibles d'induire la protection des muqueuses génitales ?
- les vaccins actuels sont-ils capables de protéger l'homme contre le grand nombre de souches de virus du sida rencontrées dans la nature ?
- la durée de protection est-elle suffisamment importante pour éviter plusieurs rappels ?

Malgré l'utilisation des vaccins anti-VIH chez des volontaires dont certains sont en phase III d'essai clinique, il est actuellement trop tôt pour donner un délai de mise au point d'un vaccin efficace vis-à-vis des différentes souches du virus. Il faudra, en effet, de nombreuses années avant de pouvoir statuer sur son efficacité et son application à grande échelle. Les essais d'efficacité doivent être conduits dans des populations où l'incidence annuelle de l'infection à VIH est suffisante pour mettre en évidence l'efficacité vaccinale conférée à un groupe contrôle. Actuellement, aucun candidat vaccin n'a atteint le stade d'essai d'efficacité.

Infections à gonocoque

La gonococcie est une maladie sexuellement transmissible qui se rencontre dans le monde entier. Elle constitue une cause importante de stérilité estimée à 13 % chez les femmes à la suite d'un unique épisode, et res-

pectivement à 36 % et 75 % après deux ou trois épisodes ou plus.

En France après une hausse continue de 1998 à 2000, le nombre moyen de gonocoque isolé a baissé en 2001 et est resté stable en 2002. D'après Renago (2004), parmi les 548 souches de gonocoque isolées chez des adultes, 498 l'ont été chez les hommes et 50 chez les femmes, soit une hausse de 16 % par rapport à 2003 et une hausse de 48 % depuis 2002 (Hérida et coll.). La tendance à la baisse des urétrites est également observée depuis l'année 2000 (82 cas/100 000, 75/100 000 en 2001, 70/100 000 en 2002) [188, 189].

La maladie peut être asymptomatique dans les deux sexes mais les formes aiguës de la maladie sont dix fois plus fréquentes chez la femme (50 %) que chez l'homme (5 %). Les porteurs asymptomatiques constituent un obstacle majeur au contrôle de la maladie.

L'apparition de souches productrices de B lactamase de plus en plus résistantes aux antibiotiques a ouvert la voie vers la production d'un vaccin antigonococcique.

La réponse immunitaire antigonococcique est mal connue. Mais l'on sait que la plupart des antigènes impliqués dans le processus pathogène de l'infection sont situés à la surface du gonocoque.

Dès 1970, plusieurs auteurs ont isolé un polysaccharide capsulaire à pouvoir immunogène, mais sans preuve, ni clinique, ni expérimentale. Ce n'est qu'en 1983 que Gotschlich [168] a étudié un polysulfate de surface dont le pouvoir antigénique n'est pas encore bien connu.

Les gonocoques se caractérisent par deux types de structures : les pilis et les protéines de membranes externes. Pour la mise au point d'un vaccin, il est envisagé l'utilisation des trois constituants cellulaires : les pilis, les protéines de la membrane externe et les lipopolysides.

Les pilis sont des fins filaments qui interviennent dans l'attachement des gonocoques aux cellules de la muqueuse. Ils constituent un facteur de résistance de l'ingestion des gonocoques par les neutrophiles. Ils sont antigéniquement hétérogènes dans certains échantillons et dans différents isollements d'une même souche. Seules, les colonies de gonocoques T1-T2 fraîchement isolées présentent des pilis à leur surface et sont capables de provoquer la maladie, lorsqu'ils sont inoculés à des volontaires, tandis que les colonies T3-T4 obtenues par repiquages successifs ne produisent pas de maladie typique.

On ignore, jusqu'à présent, le nombre de sérotypes de pilis ; il dépasse probablement les cinquante. Les pilis sont hétérogènes, du point de vue antigénique, dans différentes souches. Cette variabilité est due à la présence de deux gènes ou plus dans le génome codant la structure des pilis.

En revanche, l'étude des séquences des acides aminés a montré une homogénéité notable. En effet, les soixante premiers acides aminés des sous-unités protéiques sont identiques. Par ailleurs, on a pu, grâce à un clivage sélectif des sous-unités, produire deux fragments principaux CNBr fragment 2 qui sont très similaires chimiquement d'une souche à l'autre, tandis que les peptides CNBr fragment 3 sont chimiquement et antigéniquement variables. Il a été démontré aussi que la fonction de liaison des pilis est due à un site récepteur contenu dans la peptide CNBr fragment 2 comportant les acides aminés 31-111 de la séquence.

La vaccination avec cette fraction détermine l'apparition d'anticorps réduisant le phénomène d'attachement de tous les gonocoques par inhibition de l'adhérence à la muqueuse. L'injection de pilis purifiés fait apparaître des anticorps anti-adhérence dans le sérum, ainsi que dans les sécrétions vaginales avec une durée d'immunité éphémère, le taux d'anticorps post-vaccinal ayant décliné en quelques mois.

L'efficacité des vaccins à base de pilis utilisés en expérimentation chez l'homme et chez l'animal a été démontrée, mais la diversité antigénique des pilis constitue un obstacle à la mise au point d'un vaccin anti-pili.

Trois protéines de membrane externe des gonocoques ont été identifiées en fonction de leur poids moléculaire et de leur abondance.

Protéine de type I ou « Porin »

Celle-ci est la plus abondante. Elle comporte au moins dix sérotypes dont trois à cinq sont connus. La protéine I a été purifiée jusqu'à homogénéité à l'état natif. Elle peut être utilisée comme vaccin. Elle détermine une immunité grâce à la formation d'anticorps bactéricides. Mais un tel vaccin ne serait efficace que vis-à-vis d'un type de gonocoque. L'injection de la protéine PI purifiée comportant un ou cinq sérotypes détermine l'apparition d'anticorps anti-PI ;

Protéine de type II ou protéine « opaque »

Elle peut aussi être utilisée comme vaccin. Mais sa variabilité et son absence dans le phénotype transpa-

rent constituent des inconvénients importants pour la préparation d'un vaccin.

Protéine de type III ou « Rmp »

Elle est souvent liée à P II ; une protéine similaire a été obtenue à partir des méningocoques avec possibilité d'une immunité croisée entre les deux infections. Du fait de sa variabilité antigénique, P III ne peut pas être utilisée comme vaccin.

Différentes études ont montré que les anticorps anti-porines sont protecteurs, un taux d'anticorps sérique élevé a été observé chez les femmes atteintes d'une infection gonococcique chronique, tandis que les anticorps anti-Rmp bloquent la lyse bactérienne [143].

Parmi les autres candidats vaccinaux, il convient de citer les lipopolysaccharides dont le rôle exact dans la virulence du gonocoque est mal connu ainsi que certaines enzymes, telles que les IgA protéases gonococciques qui ont la propriété de scinder et de rendre inactives les IgA normalement secrétées par l'organisme.

Actuellement aucun vaccin n'est disponible dans le monde. La mise au point d'un vaccin antigonococcique efficace constitue pourtant un puissant outil dans la lutte contre les gonococcies. Il s'agit, en fonction de la prévalence et de l'épidémie de la maladie, de définir et d'identifier les groupes à risque qui devront recevoir le vaccin.

Syphilis

En France, une progression de la syphilis a été observée ces dernières années. Entre 2000 et 2006, 2306 cas ont été notifiés [67, 113]. Après une diminution en 2005, le nombre de cas a augmenté à nouveau en 2006 ; il est supérieur à celui des années antérieures, en particulier en Ile-de-France et dans la région Nord Pas-de-Calais. Les personnes atteintes sont majoritairement (83 %) des homosexuels ou bisexuels masculins. La proportion de patients avec un antécédent de syphilis augmente. Le nombre de femme augmente chaque année.

La proportion de patients avec un antécédent de syphilis augmente. Le nombre de femmes atteintes aussi. Entre 2002 et 2004, plus de 1 200 cas de syphilis, dont 65 % en région parisienne, ont été identifiés (Bouyssou et coll.).

L'impossibilité de cultiver le tréponème rend difficile la production d'un vaccin à grande échelle. Le passage intratesticulaire au lapin constitue le seul modèle animal disponible.

Un essai de vaccination contre la syphilis a été réalisé par Johns [206], chez le lapin avec succès, en utilisant des tréponèmes tués par le glutaraldéhyde seul ou avec différents adjuvants.

Mais, en l'absence de culture de tréponème, la vaccination ne peut s'adresser actuellement qu'à des animaux de laboratoire ou à un groupe restreint de volontaires. Aucun vaccin n'est disponible à ce jour.

Chlamydia trachomatis

En 1998, un total de 604 420 cas d'infections par *Chlamydia trachomatis* ont été rapportés par le CDC, pour un taux de 236,57 cas 100 000 habitants. Dans certains pays en développement plus de 90 % de la population sont atteints de la maladie. *Chlamydia trachomatis* est considéré comme une cause majeure de maladie sexuellement transmissible, responsable de la deuxième cause de cécité après la cataracte. *Chlamydia trachomatis* comporte quinze sérotypes dont trois sont associés à la lymphogranulomatose vénérienne et douze au trachome.

En France, la proportion d'identification positive de *Chlamydia trachomatis* rapportée par les laboratoires du réseau Rénachla était passée de 4,9 % en 1990 à 2,9 % en 1995. La tendance s'est inversée ensuite avec une augmentation de 10,7 % de détections positives entre 2001 et 2003 (Warszawski J. et coll.).

Grighead et coll. [175] ont observé une accentuation des signes oculaires chez les vaccinés par vaccin inactivé secondairement à une infection par un sérotype non inclus dans le vaccin. Les essais effectués par Grayston et Wang [171], à Taïwan et en Inde après injection de plusieurs doses de vaccin inactivé n'ont pas déterminé de protection durable.

Papillomavirus

Les papillomavirus humains (HPV) sont des petits virus non enveloppés à ADN circulaire. Ils appartiennent à la famille des papoviridae. On distingue plus de 100 types dont 30 au moins infectent la muqueuse génitale.

Les papillomavirus infectent spécifiquement la couche épithéliale de la peau et des muqueuses. Ils induisent le plus souvent des lésions hyperprolifératives bénignes de la peau (verrues et papillomes), mais certains d'entre eux peuvent être responsables de cancer de l'utérus et sont retrouvés dans 99,7 % des cancers du col de l'utérus. En France, chaque année, l'infection à

HPV est à l'origine de 27 000 lésions précancéreuses et de 3 400 cancers du col de l'utérus. Le pic d'incidence se situe autour de 40 ans et l'âge médian de découverte à 51 ans. En France le nombre de décès est estimé en 2002 à 904. En Europe, chaque année, le cancer du col de l'utérus est diagnostiqué chez 34 000 femmes et 1 000 décès sont dus à ce cancer.

Les HPV sont également responsables des condylomes génitaux dont l'incidence annuelle est estimée en France à 10 pour 100 000 habitants dont 40 % atteints les femmes. Chez l'homme, les papillomavirus sont responsables de 80 à 85 % des cancers anaux et de 50 % du pénis. Ils seraient également responsables de cancers du scrotum et de tumeurs oro-pharyngées.

Dans le monde, la prévalence de l'infection par HPV est estimée à 630 millions de cas, le plus souvent de type 16 ou 18, lesquels sont responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus, de 50 % des lésions précancéreuses de haut grade et de 25 % des lésions de bas grade. Les HPV de type 6 et 11 sont responsables de plus de 90 % des verrues génitales (ou condylomes acuminés), qui affectent près de 5 % des garçons et des filles âgés de moins de 25 ans.

Tous les ans 500 000 nouveaux cas sont diagnostiqués dans le monde, dont 80 % dans les pays en développement occasionnant chaque année plus de 250 000 décès.

La maladie est sexuellement transmissible, le plus souvent asymptomatique, bénigne, guérit spontanément, toutefois 3 à 10 % de la population restent infectés et constituent un groupe à haut risque d'évolution vers un cancer du col utérin. avec le pic de fréquence de l'infection se situe entre l'âge de 20 et 24 ans puis, diminue progressivement jusqu'à l'âge de 45-50 ans. D'après Koutsky et coll. [227], 20 % des adultes présentent une infection à HPV 16. De 1980 à 2000, l'incidence du col de l'utérus est restée stable, à 470 000 cas dans le monde.

En France, 2 millions de femmes seraient porteuses du virus. Dans la plupart des cas ces infections guérissent spontanément sans complications mais certaines d'entre elles peuvent évoluer vers un cancer du col de l'utérus. Il est le 8^e cancer chez la femme et la 15^e cause de décès par cancer. Le pic d'incidence du cancer du col de l'utérus se situe à 40 ans et l'âge médian de découverte à 51 ans. En France, chaque année l'infection HPV est à l'origine de 27 000 lésions précancéreuses et de 3 400 à 4 500 cancers du col de l'utérus. Sur la même période 1 000 à 1 600 patientes en décè-

dent. Le risque durant la vie d'une femme de développer un cancer du col est estimé à 1 % dans les pays développés et à 5 % dans les pays en voie de développement. Deux sérotypes 16 et 18 sont responsables à eux seuls de 70 % des cas de cancer du col de l'utérus. Les condylomes acuminés induits par le HPV 6 et 11 affectent près de 5 % des garçons et des filles de moins de 25 ans.

Aux États-Unis, 6,2 millions de personnes âgées de 14 à 44 ans sont infectées chaque année et 74 % des infections surviennent parmi les 15-24 ans. Soixante pour cent des personnes atteintes présentent une infection transitoire, 10 % une infection chronique avec présence d'ADN, 4 % avaient avec des signes cytologiques, et 1 % des lésions cliniques. En 2007, 11 100 nouveaux cas sont prévus occasionnant 3 700 décès par cancer du col de l'utérus.

Chez les personnes infectées par le VIH, la prévalence des infections à HPV est particulièrement élevée. Plusieurs études montrent qu'il existe une plus forte prévalence des infections et des cancers ano-génitaux chez les patients séropositifs. Ainsi chez les femmes séropositives l'incidence du cancer cervical et des cancers anaux est respectivement 5 et 7 fois supérieure à celle observée chez les HIV négatives. De même chez les hommes ayant des relations homosexuelles, l'incidence des cancers anaux est deux fois supérieure chez les séropositifs [186, 312, 313].

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection : précocité des rapports sexuels, multiplicité des partenaires, contraception orale depuis plus de cinq ans, tabagisme, déficit immunitaire ainsi que les infections concomitantes, tandis que la circoncision réduit le risque d'infection chez la partenaire [77]. D'après Adami et Tricopoulos [6], les hommes circoncis ont 63 % moins de risque d'avoir une infection par HPV que les autres. En supposant que 25 % des hommes dans le monde sont circoncis, l'adoption générale de la circoncision pourrait conduire à une baisse de 23 à 43 % de la fréquence du cancer du col de l'utérus.

L'expérimentation animale a porté sur l'utilisation de Particules Virus-like (VLP), telles que les protéines L1 de la capsid du virus Avec délétion du génome viral, donc incapable d'induire une infection tout en conservant son activité immunogène.

L'administration du candidat vaccin VLP-L1 purifié chez les femmes en âge de procréer, a permis l'acquisition d'un taux d'anticorps sériques 40 fois plus élevé

chez les vaccinés que chez les personnes infectées par le HPV-16 [184, 257].

L'efficacité de plusieurs candidats vaccins HPV utilisant de *Particules virus like* telles que les protéines L1 de la capside du virus a été évaluée par des essais cliniques en phase I, II et III. Les résultats de ces études ont montré que ces vaccins sont immunogènes, efficaces à 100 %, très bien tolérés et qu'ils induisent l'apparition d'un taux élevé d'anticorps contre les HPV vaccinaux déterminant une protection des femmes non infectées [184, 227, 264, 395].

Les résultats de l'ensemble des essais cliniques ont montré une efficacité de 100 % contre l'infection chronique par HPV 16 après une période d'observation de 17,4 mois [227].

Les résultats des études FUTUR I et II fournissent les données du suivi à trois ans d'une population de plus de 17 000 femmes. Ces deux essais confirment une très bonne efficacité du Gardasil®, entre 95 % et 100 % selon les lésions (lésions de haut grade du col de l'utérus, de haut grade de la vulve, et verrues génitales associées).

Les membres du groupe de l'étude internationale FUTURE II (phase III de l'étude) ont publié les résultats de quatre études réalisées chez 20 583 femmes âgées de 16 à 26 ans, ayant eu au maximum cinq partenaires au cours de leur vie. Neuf milles quatre-vingt-sept d'entre elles ont reçu le vaccin tétravalent (HPV 6-11-16-18), selon le schéma 1, 2, 6 mois, 1 204 un vaccin monovalent HPV 16 ou un placebo (n = 10 292). Une surveillance pendant trois ans en moyenne après la première dose a montré chez les femmes indemnes d'infection à HPV 16 et 18 pendant la durée de l'étude (n = 17 129), une efficacité de la vaccination de 99 % en ce qui concerne la survenue d'une infection par un HPV 16 ou 18 ; un frottis CIN 2/3 n'a pas montré la survenue d'un adénocarcinome in situ ou d'un autre cancer cervical. Quatre-vingt-cinq femmes ayant reçu le placebo ont développé une modification histologique due à HPV 16 et 18 CIN2/3 ou AIS, et seulement un cas chez les vaccinés (CIN2/3). Lorsque l'analyse des résultats a inclus toutes les femmes vaccinées (dont celles déjà infectées) l'efficacité vaccinale a été de 44 % en intention de traiter. La diminution du taux de frottis CIN 2/3 ou d'adénocarcinome in situ (AIS), dus à tout type de papillomavirus, a été de 18 % [29].

Par ailleurs plusieurs études ont montré, après vaccination, des taux d'anticorps plus élevés chez les jeunes filles de 10-15 ans que chez les 16-23 ans.

La durée d'immunité connue la plus longue est de cinq ans [443]. Après la troisième dose le taux d'anticorps diminue puis reste stable en plateau jusqu'à la fin de l'étude. La moyenne géométrique du titre des anticorps anti-HPV16 et 18 est plus importante chez les femmes vaccinées par rapport au groupe placebo qui étaient séro-positives au moment de l'étude [444]. Un rappel effectué cinq ans après la première injection a montré une augmentation importante du taux des anticorps indiquant une mémoire immunitaire.

Gardasil®, vaccin tétravalent produit par génie génétique par les laboratoires Sanofi-Pasteur MSD, protège contre les HPV 16 et 18 responsables du cancer du col utérin et les HPV 6 et 11 à l'origine de verrues anogénitales et de cancer du vagin. Trois injections à 0, 2 et 6 mois, chez plus de 12 167 jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans, ont permis une réduction de 90 % de l'incidence des infections persistantes dues à ces sérotypes et une protection de 100 % vis-à-vis des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) de grades 2/3 et des cancers du col non invasifs associés aux HPV 16 et 18. Au terme d'un suivi moyen de 17 mois, aucune des femmes vaccinées n'a présenté de lésions cervicales pré-ou cancéreuses associées aux papillomavirus 16 ou 18, alors que des lésions de ce type ont été diagnostiquées chez 21 femmes parmi les placebos témoins.

Le vaccin papillomavirus humain (type 6, 11, 16, 18) recombinant adsorbé, se présente dans une seringue unidose préremplie avec dispositif de protection de l'aiguille. Le schéma de primo-vaccination comprend 3 doses de 0,5 ml administrées selon le schéma suivant 0, 2, 6 mois. Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne. Il est indiqué dans la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), des cancers de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3), et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus au HPV de types 6, 11, 16 et 18. L'indication de ce vaccin est fondée sur la démonstration de son efficacité chez les femmes adultes de 16 à 26 ans non infectées et sur la démonstration de l'immunogénicité de ce vaccin chez les enfants et les adolescents de 9 à 15 ans. L'efficacité protectrice de ce vaccin n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin, et il n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 9 ans en raison de l'insuffisance de données d'immunogénicité, de tolérance et d'efficacité.

Étant donné qu'aucun vaccin n'est efficace à 100 %, que Gardasil® ne protège pas contre les types d'HPV

non contenus dans le vaccin ou contre des infections déjà existantes dues aux HPV, le *dépistage en routine du cancer du col de l'utérus* reste très important et doit se faire selon les recommandations locales. L'utilisation de contraceptifs hormonaux ne semble pas modifier la réponse immunitaire à ce vaccin. Gardasil® n'est pas recommandé pendant la grossesse, la vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse.

Si la deuxième dose doit être administrée au moins un mois après la première dose, et la troisième au moins trois mois après la deuxième dose, les trois doses doivent être administrées en moins d'un an. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Le vaccin procure une mémoire anamnétique très importante, qui autorisera une relance de l'immunité par une injection de rappel. Un autre avantage de ce vaccin est l'existence d'une immunité croisée avec les HPV 31, 45, 52 et 58. Gardasil® est le premier vaccin à avoir obtenu son AMM en France et en Europe et il est lauréat du prix Galien international 2008.

Le CTV et le CSHPF recommandent la vaccination des jeunes filles à l'âge de 14 ans avec un rattrapage pour les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. La vaccination n'est pas efficace en prévention d'environ 30 % des cancers du col.

Gardasil® est remboursé par la sécurité sociale à 65 % pour les jeunes filles et jeunes femmes concernées par les recommandations vaccinales ci-dessus.

Les autorités européennes et la France viennent de délivrer une AMM à un autre vaccin bivalent utilisant l'adjuvant AS04 contre les types viraux 16 et 18 développé par les laboratoires GSK (Cervarix®), dans la prévention des lésions précancéreuses (CIN grade 2 et 3) et cancéreuses du col de l'utérus liées aux HPV 16 et 18.

Harper et coll. [183] ont évalué l'efficacité et l'immunogénicité du vaccin bivalent HPV 16/18 adjuvé AS04 chez des femmes qui avaient bénéficié, quatre ou cinq ans plus tôt d'une vaccination. Pour y parvenir, l'équipe s'est intéressée aux femmes de leur précédente enquête de suivi multicentrique réalisée aux États-Unis, Canada et Brésil entre novembre 2003 et juillet 2004. Au cours de cette étude, les auteurs ont constaté que plus de 98 % des femmes vaccinées avaient des anticorps anti-HPV 16/18, et 96,9 % ont été protégées d'une infection incidente ; 94,3 % d'une infection persistante six mois et 100 % persistante douze mois. Dans le cadre d'une analyse associant efficacité initiale et suivi prolongé,

l'efficacité vaccinale a été évaluée en prévention à 100 % des néoplasies intraépithéliales (CIN) liées aux HPV 16 et 18, la durée de protection est estimée à plus de 4,5 ans. Par ailleurs une protection croisée contre les infections à HPV 45 et 31 a été observée.

Un essai clinique [311] de phase III inclut 18 644 femmes âgées de 15 à 25 ans qui ont reçu soit le vaccin bivalent HPV 16/18 adjuvé (n = 9319) soit le vaccin contre l'hépatite A (n = 9325) à 0, 1 et 6 mois. Parmi les femmes suivies, certaines présentaient une infection à papillomavirus oncogène voire des lésions du col de bas grade. Dans cette étude, les femmes vaccinées ont été suivies pendant cinq années et demi. L'analyse des résultats à 14,5 mois de suivi en moyenne a montré dans le groupe vacciné, deux cas de CIN2⁺ dus à HPV 16/18 et 21 dans le groupe contrôle. L'efficacité du vaccin contre les lésions du col (CIN2⁺) associées aux types viraux 16 et 18 a été de 100 % chez les femmes dont la sérologie et la recherche d'ADN pour les types viraux du vaccin étaient négatives à l'inclusion, et une protection croisée contre les infections persistantes à six mois dues à trois types de papillomavirus oncogènes : HPV 45 (55,9 %), 31 (36,1 %), et 52 (31,6 %). Cervarix® est remboursé à 65 % par la Sécurité sociale pour les populations pour lesquelles cette vaccination est recommandée.

Dans l'état actuel des connaissances, le CTV/HCSP recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent dans le cadre de la stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux HPV telle que définie dans l'avis du 9 mars 2007, en raison :

- de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN) ;
- de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus) ;
- d'une efficacité non formellement démontrée bien que vraisemblable du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18 ;
- de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04.

Associée au dépistage systématique par frottis, une importante couverture vaccinale induirait une réduction de 90 % de l'incidence du cancer du col de l'utérus due aux papillomavirus humains.

VACCINATION CONTRE LES MALADIES DU GROUPE HERPÈS VIRUS

Le groupe herpès virus Comprend au moins cinq virus :

- le virus varicelle-zona ;
- l'herpès simplex type 1 (HSV1) et type 2 (HSV2) ;
- le cytomégalovirus ;
- le virus d'Epstein-Barr (EB), responsable de la mononucléose infectieuse et du lymphome de Burkitt ;
- le virus B, responsable d'encéphalite chez les primates, contamine rarement l'homme.

Varicelle

La varicelle est une maladie virale, extrêmement contagieuse mais habituellement bénigne ; elle a tendance à prendre un caractère plus grave chez l'adulte, voire mortelle chez les nouveau-nés, les sujets soumis à une corticothérapie, un traitement immunodépresseur ou atteints d'un déficit immunitaire ou d'une maladie chronique essentiellement rénale. L'enfant de moins de 5 ans présente un risque plus élevé de forme grave et de décès. Ils représentent 82 % des hospitalisations en réanimation [154]. Le risque de décès est multiplié par quatre chez les nourrissons de moins d'un an.

En France, d'après les données recueillies par le réseau Sentinelles, l'incidence de la varicelle est estimée depuis la fin de 1990 jusqu'en 2004 à 22 cas/100 000 habitants. L'incidence extrapolée, disponible de 1993 à 2003, varie entre 553 000 et 751 000 cas annuels, soit à peu près l'équivalent du nombre annuel de naissances. Cinquante-neuf pour cent des cas de varicelle ont moins de 5 ans et 89 % moins de 10 ans. L'âge médian est constant à 4 ans. Les complications sont présentes dans 4 % des cas. Il s'agit de surinfections cutanées (26 %), respiratoires (23 %) et des complications ORL (24 %). L'âge des cas de varicelle compliquée est connu pour 97 % d'entre eux. Le taux de complications pour la période 1994-2003 est de 3 % dans le groupe 0-14 ans et de 6 % chez les 15 ans et plus. Entre 1000 et 1300 hospitalisations pour varicelle compliquée et une vingtaine de décès pouvant être liés à la varicelle sont identifiés chaque année dont 75 % concernent les enfants mais la létalité est beaucoup plus faible que chez l'adulte. La majorité des décès (61 %) concerne des sujets âgés de 15 ans ou plus [63].

Une étude réalisée à Lyon chez 486 femmes enceintes a permis d'évaluer la séroprévalence de la varicelle dans cette population confirment, que 98 % des femmes sont protégées contre la maladie. La mortalité par varicelle en France est estimée à 20 cas par an dont 60 % des décès surviennent chez des sujets de plus de 15 ans.

D'après Levrat et Floret [244], si l'on considère qu'il y a 700 000 cas de varicelle par an en France dont 94 % concernent les enfants de moins de 14 ans, le taux d'hospitalisation en réanimation pédiatrique à cet âge serait de 2,6/100 000 varicelles par an et le taux de mortalité dans cette tranche d'âge de 0,4/100 000 varicelles/an.

Lors d'une étude réalisée sur 16 ans entre 1987 et 2002, dans un seul centre pédiatrique par Mallet et coll. [263], 343 complications de la varicelle ont été rapportées parmi les enfants hospitalisés, dont 15 % sont âgés de moins de deux ans. Il a été observé une augmentation des admissions depuis 1997 et des surinfections cutanées ainsi que la coexistence fréquente de prescriptions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés comme antipyrétiques. D'autres complications ont été observées : 68 complications neurologiques, 52 respiratoires et 75 gastro-intestinales avec 2 décès ont été notés.

En France, d'après Boëlle et coll. [57], le nombre des hospitalisations est estimé à 3 306. 92 % sont dus à la varicelle chez des patients n'ayant pas d'immunodépression connue et 26 % s'observent chez des patients âgés de plus de 15 ans ainsi que 70 % des 20 décès annuels. La létalité varie en fonction de l'âge, elle est estimée à 7 cas par million entre un an et 14 ans

Aux États-Unis, avant l'introduction en 1995 du vaccin varicelle dans le calendrier vaccinal des enfants âgés de 12 mois et plus, 4 millions de cas étaient observés chaque année, dont 90 % d'enfants, occasionnant 10 000 hospitalisations dont 60 % d'enfants (une hospitalisation pour 600 cas) et 105 décès [16, 277], dus à des infections secondaires ou à une atteinte du système nerveux central ainsi qu'à d'autres complications atteignant les enfants dans 45 % des cas. En 2006, l'expérience américaine de vaccination universelle avec une seule dose a montré l'impact positif de cette stratégie sur la gravité de la varicelle et ses complications.

Les complications et la mortalité dues à la varicelle augmentent considérablement chez les enfants atteints d'un déficit immunitaire, dont le taux varie selon les statistiques entre 8 et 50 % [277]. Les greffés, les transplantés médullaires représentent la catégorie la plus à risque, ainsi que les cancéreux sous chimiothérapie et corticothérapie au long cours.

Chez l'enfant normal, Bullowa et Wishik notent 5,2 % de complications, surtout pulmonaires, plus rarement encéphalitiques et un taux de mortalité qui varie entre 0,4 % et 0,12 %, tandis que Brunel [70], rapporte un taux de 0,04 % pour 1 000. Des séquelles neurologiques sont signalées chez 60 % des survivants.

Au Canada, 34 % des cas déclarés de 1992 à 1997 atteignaient des enfants âgés de moins de 5 ans ; 86 % avaient moins de 10 ans et 95 % moins de 15 ans. Le taux d'incidence le plus élevé pour tous les groupes d'âge se trouvait parmi les enfants d'âge scolaire.

En Allemagne, 33,6 % ont des anticorps antivarielle à l'âge de 2-3 ans, 62,5 % à 4-5 ans, 94,2 % à 10-11 ans et plus de 99 % après 40 ans. La séroprévalence chez les femmes en âge de procréer est de 96,3 % [466].

En Angleterre, de 1967 à 1995, l'incidence de la varicelle chez les plus de 15 ans est passée de 6,9 % à 20 %.

L'incidence à tous les âges de la varicelle, est estimée à 25 pour 10 000 en Angleterre, à 13/10 000 aux Pays Bas, à 21/10 000 au Portugal, à 27/10 000 en Espagne et à 55/10 000 au pays basque. Les cas de contaminations secondaires sont estimés à 2,4 % (taux sous-estimé) en Espagne, et à 32,2 % en aux Pays Bas. La maladie atteint les enfants à un âge plus précoce en Angleterre et aux Pays Bas, qu'au Portugal et en Espagne.

L'infection primaire par la varicelle est une condition obligatoire pour le développement d'un zona qui est dû à une réactivation du virus latent. En effet, après primo-infection, le virus de la varicelle gagne les ganglions sensitifs dans lesquels il persiste à l'état latent toute la vie. Le développement d'un zona est dû à une réactivation du virus latent par un mécanisme reste encore inconnu.

L'augmentation du risque de zona est due à une dépression de l'immunité à médiation cellulaire. Elle varie en fonction du nombre des cellules T spécifiques et de la réduction de la réponse d'hypersensibilité retardée aux antigènes cutanés du virus.

L'incidence du zona augmente avec l'âge, elle est environ huit à neuf fois plus fréquente chez les sujets âgés de plus de 60 ans et les personnes atteintes de déficit immunitaire. Au cours de l'infection par le VIH, elle est dix fois plus élevée par rapport à la population générale et sa gravité est proportionnelle au déficit en lymphocytes CD4.

En Angleterre, d'après Hope-Simpson, 15 % à 30 % de la population peuvent être atteintes de zona pendant

leur vie [194]. Par ailleurs, il est admis que les enfants ayant eu la varicelle tôt après la naissance sont les plus vulnérables au zona.

Politique vaccinale

D'emblée, deux questions peuvent être posées :

- est-il utile de vacciner contre la varicelle ?
- quels groupes de sujets doivent bénéficier de cette vaccination : les enfants sains, les adultes ou les sujets à risques ?

Pour prévenir la varicelle, il existe deux possibilités :

- *l'immunisation active* par un vaccin vivant atténué ; le seul disponible actuellement est préparé à partir de la souche OKA, utilisée au Japon depuis 1974 ;
- *l'immunisation passive* par des immunoglobulines spécifiques ou par du sérum de convalescent de zona, dès le contag. La prophylaxie par les immunoglobulines est réservée aux sujets à très haut risque.

Immunisation active

C'est en 1974 que Takahachi et coll. [407, 408] ont publié pour la première fois leur expérience en matière de vaccination contre la varicelle avec un vaccin vivant atténué. Depuis lors, ce vaccin a été largement utilisé au Japon, d'abord chez des enfants séronégatifs bien portants, puis chez des enfants soumis à une chimiothérapie immunodépressive, atteints de leucémie ou de tumeurs malignes. Ils rapportèrent les résultats de vaccination de 2 000 enfants séronégatifs normaux, de 1 252 enfants malades et de 295 enfants atteints d'une tumeur maligne ; le taux de séroconversion observé a été de 96-98 %. Quelques réactions à type d'éruption ou d'hyperthermie ont été notées chez les sujets à haut risque surtout ceux atteints de leucémie sous chimiothérapie.

En France, des études cliniques ont confirmé l'immunogénicité et la bonne tolérance de cette vaccination, en une dose contenant 2000 PFU, chez des adultes et des enfants sains. Chez les enfants immunodéprimés séronégatifs, un protocole comprenant deux injections à trois mois d'intervalle a montré une séroconversion dans 100 % des cas après la deuxième dose. Les réactions post-vaccinales observées ont été modérées.

Depuis lors, plusieurs études ont confirmé l'efficacité du vaccin varicelle. Ecevit et coll. [138] trouvent chez 18 enfants séro-négatifs avant vaccination 95 % de séroconversion. White et coll. [458] trouvent 96 % de

séroconversion chez les enfants âgés de 12 mois à 12 ans. Chez les enfants âgés de plus de 12 ans, Johnson et coll. [209] trouvent entre 78 % et 82 % de séroconversion après une injection et 99 % après deux injections.

Les essais cliniques effectués aux États-Unis avant l'introduction du vaccin dans le calendrier de vaccination, ont montré une efficacité de 70 % à 90 % contre l'infection et 95 % contre les formes graves [235]. Dans une autre étude, lors d'une épidémie, le vaccin varicelle a montré une efficacité clinique de 86 % et de 100 % contre les formes modérées et graves. Deux études rapportées par l'AAP ont montré une efficacité respective de 86 et 84 % contre l'infection et 100 % contre les formes graves [16, 235]. Ces études révèlent une séroconversion respective de 72 et 99 % après la première et la deuxième injection espacées de quatre semaines et 78 à 99 % à huit semaines d'intervalle : la différence n'est pas significative.

D'autres études ont montré une séroconversion supérieure à 90 % chez l'enfant entre l'âge de 9 à 13 ans après une seule injection [276, 434] et après deux injections chez l'adolescent à partir de 13 ans et chez l'adulte.

Une efficacité entre 83 % et 100 % contre l'infection et 87 à 100 % contre les formes graves est rapportée dans plusieurs essais cliniques [105, 201, 435, 451].

L'introduction aux États-Unis, en 1995, de la vaccination contre la varicelle de tous les enfants sains âgés de 12 à 18 mois par une seule injection [4, 16], ainsi qu'aux enfants âgés de 19 mois à 12 ans, qui n'ont pas eu la varicelle a permis de diminuer l'incidence de la maladie de 74 % à 84 % entre 1997 et 2004. Cette réduction de l'incidence a porté sur toutes les tranches d'âges et en particulier dans la tranche des 1-4 ans. Dans cette même période, le nombre de consultations, d'hospitalisations et de décès ont diminué respectivement de 59 %, 88 %, et 94 % ; mais des cas de varicelle continuent à se produire à intervalles irréguliers, la plupart du temps dans des communautés d'enfants où le taux de la couverture vaccinale est élevé.

Le nombre annuel des cas augmente significativement avec l'éloignement par rapport à la date de la vaccination. Ainsi un an après la vaccination, le taux est de 1,6 cas pour 1 000 années-personnes, il atteint 9 pour 1 000 années-personnes à cinq ans et 58, 2 pour 1 000 années-personnes à huit ans. Ces résultats montrent que le taux d'incidence des éclosions

des cas augmente plus de 12 fois entre un an et huit ans après la vaccination. Cette étude démontre ainsi, l'affaiblissement au cours du temps de l'immunité conférée par une dose de vaccin contre la varicelle.

Chaves et coll. [97] ont rapporté les résultats de dix années de surveillance de la varicelle (1995-2004) d'une population de 35 000 personnes. Un total de 11 356 ont eu la varicelle pendant la période étudiée. Les enfants entre 8 et 12 ans qui ont été vaccinés au moins cinq ans auparavant présentent un risque plus que doublé de forme modérée ou sévère par rapport à ceux qui ont été vaccinés moins de cinq ans avant.

Ces résultats ont amené les États-Unis à proposer en juin 2006 une modification du schéma vaccinal, avec passage d'une à deux doses du vaccin quadrivalent rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, pour les enfants, adolescents, et adultes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ainsi que dans la tranche d'âge 12 mois-12 ans afin d'augmenter le taux des anticorps protecteurs et améliorer la réponse immunitaire.

Par ailleurs une augmentation importante de l'incidence du zona a été observée dans le Massachusetts, y compris chez les 25-45 ans. Il est possible que l'absence de circulation du virus varicelle, donc de rappels naturels, favorise la survenue de zona chez des personnes plus jeunes.

Malgré le succès de l'expérience japonaise ainsi que les résultats d'autres études, un certain nombre de questions méritent d'être posées :

Le vaccin contre la varicelle est-il d'une innocuité totale ?

Les essais effectués au Japon, aux États-Unis, et en Europe, ont montré la parfaite innocuité de la souche OKA. Chez les enfants en bonne santé, on note une douleur et une rougeur au point d'injection chez 27 % des vaccinés. Dans moins de 5 % des cas on observe une maladie de type varicelle bénigne accompagnée d'une éruption. Il s'agit d'une éruption maculopapulaire plutôt que vésiculaire survenant 5 à 26 jours après vaccination [462]. Les réactions sévères sont rares, estimées à 2,9 pour 100 000 doses distribuées. Sur 674 cas de réactions adverses rapportés par Wise et coll. d'après une enquête VAERS [90] trouvent un taux de 67,5 pour 100 000 doses, dont 4 % de réactions graves avec 14 décès (0,1 %). Sharrer et coll. [380], trouvent globalement des réactions secondaires chez 5 pour 100 000 doses distribuées.

Une hyperthermie supérieure à 37,8 °C a été observée chez 10 % des adolescents et des adultes vaccinés.

Qu'en est-il de la vaccination des personnes atteintes de leucémie, d'une tumeur maligne ou d'un déficit immunitaire ?

Le vaccin varicelle est bien toléré et efficace chez les personnes atteintes de leucémie lymphoïde aiguë en rémission depuis au moins un an [105, 161, 162, 200]. Deux doses de vaccin à trois mois d'intervalle sont nécessaires pour obtenir une séroconversion supérieure à 90 %. Il n'est pas recommandé de vacciner les personnes atteintes de leucémie en cours de traitement ou en cas de récurrence. Il faut par ailleurs éviter un contact direct entre une personne vaccinée présentant une éruption post-vaccinale avec une personne atteinte d'un déficit immunitaire ou leucémique [196]. Une transmission du virus vaccinal à ces personnes a été rapportée par plusieurs auteurs.

Pour les enfants présentant une hémopathie maligne ou une tumeur maligne, un arrêt de la chimiothérapie une semaine avant et une semaine après chaque injection doit être respecté.

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée chez les personnes présentant un déficit de l'immunité cellulaire, mais peut être effectuée chez les enfants atteints d'un déficit de l'immunité humorale. Les enfants atteints de sida ont un risque élevé d'être contaminés et de développer un zona. L'ACIP [4] aux États-Unis recommande la vaccination varicelle chez les enfants VIH positifs, sans signes cliniques, avec un pourcentage de CD4⁺ T-lymphocyte de plus de 25 % et aux adolescents et adultes ayant un taux de CD4⁺ T-lymphocyte supérieur ou égal 200 µL.

L'immunité induite par le vaccin est-elle durable ?

Il existe une corrélation entre le taux d'anticorps observé après primo-vaccination et la durée d'immunité. D'après Plotkin, les sujets ayant un taux supérieur à 5 U.Elisa ne présentent pas de maladie apparente après exposition, ceux ayant un taux inférieur ont souvent une éruption maculaire avec ou sans signe clinique. Plusieurs études ont montré la persistance de l'immunité post-vaccinale après une seule injection entre 5 et 20 ans [26, 230, 209, 450, 462]. Afin d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de l'effet de rappel du vaccin varicelle, Watson et coll. [450] ont administré chez 419 enfants et adolescents vaccinés une injection de vaccin varicelle 4-6 ans

après primo-vaccination. L'analyse des résultats a montré avant rappel, 99 % de séropositifs avec une moyenne géométrique de 25,7 et après rappel 100 % de séropositifs avec une moyenne géométrique de 143,6, 218,8 et 119 respectivement à sept-dix jours, six semaines, et trois mois.

Le virus vaccinal peut-il persister à l'état latent et augmenter la fréquence du zona chez les vaccinés ?

Le zona est provoqué par une réactivation du virus latent longtemps après la guérison d'une varicelle, qui survient chez environ 20 % des sujets. L'incidence augmente chez les personnes atteintes de déficit immunitaire et chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Le risque de zona après vaccination varicelle est estimé à 2,6/100 000 doses distribuées [82], et de 68/100 000 après varicelle, chez les sujets âgés de moins de 20 ans [176] et de 215/100 000 tous âges [134]. Il est actuellement admis que l'incidence du zona chez l'enfant leucémique est 150 fois plus importante que chez l'enfant sain. Takahashi, lors de son étude chez les enfants leucémiques, n'observe aucune différence chez les enfants infectés naturellement et les enfants vaccinés où il note respectivement 14 et 17 % dans une première étude et 8 et 18 % dans une autre étude Lawrence et coll. [237] rapportent des résultats similaires. Hardy et coll. [182] étudiant le risque de zona chez les enfants leucémiques après un suivi moyen de 4,1 ans (6 mois à 10 ans), 2 % des vaccinés ont présenté un zona contre 15 % dans le groupe contrôle ayant eu la varicelle. Etudiant le risque de zona dans deux groupes de 96 enfants vaccinés et 96 enfants leucémiques infectés par le virus sauvage, ils notent une incidence du zona trois fois inférieure chez les vaccinés (0,80 % personnes-ans) contre (2,46 % personnes-ans) chez les leucémiques.

Ellis et coll. [140] trouvent, dix ans après vaccination de 9 400 enfants bien portants et 1 600 adultes, une incidence du zona de 18 pour 100 000, taux tout à fait comparable à celui observé après varicelle.

Il n'y a pas d'étude d'évaluation du risque de zona entre ceux ayant reçu une ou deux doses.

Immunisation passive

Des tentatives de prévention ont été réalisées par immunisation passive, essentiellement chez des sujets atteints de déficit immunitaire en contact directe avec une personne atteinte de varicelle ; en cas de traitement immunodépresseur. Cette prévention a été réalisée soit

avec du sérum de convalescents de varicelle (ISG), soit avec des immunoglobulines spécifiques préparées à partir de sérum de convalescents de zona. L'administration de 5 ml d'immunoglobulines spécifiques dans les trois jours qui suivent le contage, chez des sujets à haut risque, diminue l'incidence des complications ainsi que de la mortalité.

Malgré l'efficacité à fortes doses des immunoglobulines spécifiques, plusieurs problèmes se posent quant à leur emploi. En effet, ces immunoglobulines ne sont pas toujours disponibles et sont généralement réservées aux sujets à très haut risque et ne confèrent qu'une protection transitoire. Par ailleurs, le problème de l'exposition et de l'utilisation répétées d'immunoglobulines se pose, d'où l'intérêt d'une vaccino-prophylaxie.

Vaccino-prophylaxie

Les études effectuées au Japon et aux États-Unis, ont montré que la vaccino-prophylaxie dans les trois jours suivant le contage, est efficace chez au moins 90 % des vaccinés [82, 379, 451] et dans les cinq jours en cas de contage avec une personne atteinte de varicelle à l'hôpital ou à la maison, il est prudent de prévenir la famille de la possibilité d'une contamination malgré la vaccination. Pour les enfants hospitalisés, une décision peut être discutée sur le choix de la prophylaxie à adopter (vaccination, administration d'immunoglobulines spécifiques ou antiviraux).

Recommandations de la vaccination

Deux vaccins varicelle vivants atténués contenant la souche OKA produit sur cellules (MRC5) sont actuellement disponibles en France (Varivax® et Varilrix®).

Dans son avis du 5 juillet 2007, le CTV/HSCP [9], ne recommande pas dans une perspective de santé publique, la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois et déconseille le remplacement du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons par le quadrivalent rougeole-rubéole-oreillons-varicelle.

Dans le calendrier vaccinal 2008, le CTV/HSCP recommande en plus la vaccination contre la varicelle [39] :

- des adolescents de 12 à 18 ans sans antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ;
- des femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de

varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué. Toute vaccination contre la varicelle chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de trois mois est recommandé après chaque dose de vaccin.

- des femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) *dans les suites d'une première grossesse*, sous couvert d'une contraception efficace.

La vaccination contre la varicelle est également recommandée chez les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions suivantes :

- *professionnels en contact étroit avec la petite enfance* (crèches et collectivités d'enfants) ;
- *professionnels de santé* en formation, à l'embauche ou à défaut déjà en poste, en priorité dans les *services accueillant des sujets à risque de varicelle grave* (immunodéprimés, services de gynéco-obstétrique, pédiatrie, néonatalogie, maladies infectieuses, néphrologie).

Les sujets vaccinés seront informés de la nécessité d'une éviction de dix jours en cas de *rash* généralisé.

Le CTV/HSCP recommande enfin la vaccination contre la varicelle chez :

- les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit *avec des personnes immunodéprimées* (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de *rash* généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant dix jours) ;
- les *enfants candidats receveurs* dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle et dont la sérologie est négative, avec deux doses à un mois d'intervalle et un contrôle du taux des anticorps après la greffe.

Il est important de noter que le CSHPF recommande la vaccination en post-exposition dans les trois jours suivants l'exposition à un patient en éruption, pour les adultes immunocompétents, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse).

Les *enfants âgés de 12 mois à 12 ans atteints d'une infection à VIH* asymptomatique, et ayant un pourcentage de lymphocytes T CD4⁺ > 25 % doivent recevoir deux doses de vaccin varicelle administrés entre quatre et huit semaines d'intervalle.

La nécessité d'une dose de rappel n'est pas encore établie, et il n'existe pas de données concernant l'efficacité de la protection ou de la réponse immunitaire chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Contre-indications et précautions d'emploi

Les contre-indications sont des antécédents d'hyper-sensibilité à un vaccin contre la varicelle, à l'un des excipients présents dans le vaccin, une allergie connue à la gélatine ou à la néomycine présents à l'état de traces.

En cas de déficit immunitaire cellulaire ou humorale primaire ou acquise, une hyper-thermie supérieure à 38,5 °C, la tuberculose active non traitée.

Le vaccin varicelle est également contre-indiqué dans les situations suivantes :

- enfants ayant moins de 500 lymphocytes/mm³ ;
- enfants ayant moins de 500 polynucléaires/mm³ ;
- enfants ayant une aplasie médullaire ou en imminence d'aplasie dans les huit jours ;
- personnes suivant un traitement immunosuppresseur intense : phase d'induction, chimiothérapie anticancéreuse ou radiothérapie généralisée ;
- femmes enceintes ;
- les immunoglobulines varicelle-zona peuvent interférer avec le vaccin. Il faut donc laisser un intervalle de trois mois entre une injection d'immunoglobulines spécifiques et le début de la vaccination.

Avant de vacciner les *femmes en âges de procréer*, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse et de la prise d'une contraception pendant trois mois après la vaccination, le vaccin n'est pas recommandé en cas d'allaitement.

Par ailleurs, les *personnes vaccinées* doivent éviter l'utilisation de salicylés pendant six semaines après vaccination.

Zona

Un nouveau vaccin atténué contre la varicelle porteur d'une charge antigénique 15 fois supérieure dénommé Zostavax® est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostérienne. Une étude en double aveugle portant sur 38 546 personnes âgées de plus de 60 ans en bonne santé (âge moyen 69 ans), montre que le vaccin Oka/Merck contre le zona réduit 61 % des douleurs et de leur retentissement, de 66,5 % des névralgies post zostérienne et une baisse de 51,3 % de l'incidence de la maladie. Les auteurs ont relevé 957 cas

de zona : 315 chez les personnes vaccinées et 642 chez les receveurs du placebo, 107 cas de névralgies post-zostérienne dans le groupe des vaccinés et 80 dans le groupe placebo [310]. L'AMM concerne la formulation congelée du vaccin élaboré par Sanofi Pasteur MSD®, lequel ne sera commercialisé que sous sa forme réfrigérée.

La section maladies transmissibles du CSHPF ne recommande pas, dans l'état actuel des connaissances, la vaccination large par le vaccin contre le zona Zostavax®, et reconsidérera sa position dès que des données seront disponibles sur son efficacité à long terme et sur l'intérêt d'un éventuel rappel vaccinal.

Herpès

Depuis la première description de l'infection herpétique, il y a un demi-siècle, très peu de progrès ont été accomplis quant à la mise au point d'un vaccin et le contrôle de la maladie.

La primo-infection herpétique est, dans la majorité des cas, absolument latente mais peut donner une symptomatologie très caractéristique dont la gingivo-stomatite constitue la forme la plus commune ; des accidents graves peuvent se voir, telles que la kérato-conjonctivite, la méningo-encéphalite ou la forme généralisée, survenant essentiellement chez les sujets atteints d'un déficit immunitaire.

À la primo-infection peuvent se succéder les manifestations de l'herpès récurrent dues à la présence du virus herpétique dans des cellules cibles spécifiques où le virus persiste à l'état latent, à partir duquel il peut se réactiver sous certaines influences.

Le virus herpétique est un virus à ADN, linéaire double brin (bicaténaire), possédant une capside et une enveloppe membranaire ou peplos. La capside comporte 162 capsomères. Le tégment est un matériel fibreux entourant la capside et la séparant de l'enveloppe.

Cinq glycoprotéines majeures de structure B, C, D, E, G ont été identifiées au niveau de l'enveloppe, dont les 4 premières sont communes aux deux types du virus. Huit autres glycoprotéines, dont six phosphorylées ayant un pouvoir antigénique, ont été identifiées dans la capside dont un propre à VHS 1, et deux propres à VHS 2.

Le virus herpétique comprend deux variétés antigéniques :

- le *virus herpès simplex* type I, HSV 1, responsable de la gingivo-stomatite, de l'herpès labial, et de la kératite herpétique. Il peut aussi déterminer une primo-infection génitale sans infection récurrente ;
- le *virus herpétique* type II, HSV 2, transmis sexuellement, responsable de l'herpès génital récidivant ; il serait également responsable de la plupart des infections herpétiques extra-orales et extra-génitales.

Diverses études sérologiques ont montré que 60 à 100 % des adultes possèdent des anticorps vis-à-vis du HSV 1 et seulement 10 à 20 % sont infectés par le HSV 2.

Le virus herpétique, en particulier le HSV 2, a en plus un pouvoir tératogène et oncogène. Un certain nombre de cancers animaux spontanés et expérimentaux sont liés à l'infection par le virus herpétique, tels que le lymphome de Marek chez la poule, l'adénocarcinome rénal de Lucke chez les grenouilles et certains lymphosarcomes et leucémies du singe, du lapin et du cobaye.

L'enveloppe du virus herpétique contient cinq glycoprotéines : A, B, C, D, E. Seules les glycoprotéines B, C, D, E sont immunogènes, pouvant constituer un élément important dans la mise au point d'un vaccin. La glycoprotéine B est commune aux deux types de virus HSV.

Le but de la vaccination herpétique est non seulement de prévenir la primo-infection mais aussi l'infection latente responsable de la récurrence.

Les vaccins vivants à usage vétérinaire ne peuvent pas être adaptés à l'homme à cause du risque oncogénique du virus herpétique. De ce fait, le vaccin à usage humain doit contenir des souches sélectionnées, libres de tout matériel génétique capable d'une activité oncogénique.

C'est en 1930 que Urbain et Schaeffer [423], ainsi que Burke et coll. Et d'autres [72] ont mis au point un vaccin inactivé. Malgré les essais effectués aussi bien chez l'animal que chez l'homme, ce type de vaccin a été rapidement abandonné à cause de sa faible antigénicité et des échecs observés après immunisation.

Des vaccins à sous unités contenant un mélange de polypeptides et de glycoprotéines se sont révélés efficaces chez l'animal. Les essais chez l'homme ont montré une séroconversion chez les séronégatifs et un effet de rappel chez les séropositifs avant vaccination. La répétition des injections a déterminé une augmentation du titre des anticorps. Une durée d'immunité de cinq mois a été observée par Cappel [74].

Depuis lors, les recherches se sont orientées vers la mise au point d'un vaccin vivant atténué, mais différents problèmes doivent être résolus avant la mise en application d'un tel vaccin. Il s'agit essentiellement de préparer des vaccins exempts de tout risque oncogénique, c'est-à-dire libre d'ADN. Les progrès récents accomplis dans le domaine de la purification des vaccins ont permis à Cappel et coll. de mettre au point un vaccin herpétique sans ADN, qui s'est révélé efficace chez l'animal. Mais ces vaccins permettront-ils de prévenir la primo-infection herpétique et d'enrayer efficacement les atteintes récidivantes, en dehors de tout risque oncogénique qui font la gravité de l'herpès.

Chan et coll. [92] ont expérimenté sans succès un vaccin contenant les glycoprotéines D et B purifiées de HSV1, et un recombinant HVS1-HVS2 obtenu par une double infection de culture.

Un vaccin préparé par Kinoy et coll. [219], à partir de la glycoprotéine B commune aux deux types de HSV, s'est révélé efficace chez la souris. Mais la difficulté de production de la glycoprotéine B ne permet pas l'emploi d'un tel vaccin à grande échelle. Afin de contourner cette difficulté, ces mêmes auteurs ont cloné le gène codant pour la glycoprotéine dans une levure les études effectuées aux laboratoires chez les souris et les cobayes ont montré l'efficacité de ce vaccin.

Les recherches actuelles sont orientées vers la mise au point de vaccins vivants atténués ou inactivés par génie génétique. Plusieurs de ces vaccins sont à l'étude. Ils ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques rapportés par Stanberry et coll. [389].

Il s'agit de plusieurs types de vaccins : vaccins vivants atténués, vaccins inactivés, vaccins à réplication limitée du HSV, vaccins exprimés par des bactéries ou des virus Atténués. Un certain nombre de vecteurs ont été utilisés, permettant en général l'insertion de plusieurs gènes codant pour des protéines différentes. Plusieurs vecteurs ont été utilisés : le virus de la vaccine, une souche atténuée du *Canary pox* (Alvac) largement testée dans le domaine de la vaccination rabique, le virus polio et les adénovirus [231].

Plusieurs vaccins inactivés à usage thérapeutique ou prophylactique ont été développés. Aucun de ces vaccins ne s'est révélé efficace lors de plusieurs essais cliniques.

Un vaccin recombinant glycoprotéine d'enveloppe HSV2 (gD2) adsorbé sur hydroxide d'aluminium a été testé chez des malades, afin de contrôler la fréquence de

l'herpès génital. Ce vaccin s'est révélé immunogène mais d'une efficacité relative [397].

Des vaccins sous-unitaires ont été développés à partir de deux glycoprotéines d'enveloppe gB et gD qui se sont révélés efficaces chez l'animal. Un vaccin recombinant sous-unitaire gD2 et gB2 contenant un adjuvant MF 59 s'est révélé immunogène, mais inefficace lors du traitement de l'herpès génital récurrent. Un autre vaccin recombinant sous-unitaire gD2 adjuvée sur hydroxyde d'alumine ou avec un autre adjuvant le 3-de-0-acetyl monophosphoryl A lipide a induit lors d'essais cliniques une immunité humorale et cellulaire. La vaccination prophylactique avec ces deux vaccins n'a pas permis de protéger les personnes vaccinées contre l'infection génitale par le HSV-2.

D'autres vaccins exprimés dans un ADN plasmidique contenant les gènes codant pour la glycoprotéine gB ou gD ou gD2 ont induit une immunité humorale et cellulaire et une protection chez les souris et les cobayes après administration du virus HSV [66].

Un nouveau vaccin recombinant glycoprotéine D2 d'enveloppe HSV2 combiné à un nouvel adsorbant dénommé SBAS4 (développé par GSK), a montré lors de l'analyse des résultats de l'essai clinique en phase III une efficacité de 73 % uniquement contre l'infection herpétique génitale chez les femmes [218].

Dans deux études, ce vaccin s'est révélé efficace contre l'herpès génital chez 73–74 % des femmes vaccinées, HSV1 négatives. L'efficacité contre l'infection était respectivement de 48 % et de 39 % lors de la première et de la deuxième étude ; mais il s'est révélé inefficace chez l'homme ou la femme infectée par le VHS1 [109, 218].

La transmission de l'infection herpétique génitale dans le groupe placebo est de 11 % contre 3 % chez les vaccinés. Il est à signaler cependant que ces deux études n'ont pas permis de protéger les personnes contre l'élimination du virus et la contamination.

Infections à cytomégalo virus

Isolé en 1965 par Rowe, le cytomégalo virus (CMV) à spécificité strictement humaine a des propriétés communes avec le virus herpétique et le virus de la varicelle zona.

L'infection cytomégalo constitue l'une des principales causes des malformations congénitales post-virales, pouvant être classées dans le groupe des virus herpès.

En France, 40 à 50 % des femmes arrivent à l'âge de procréer en ayant une sérologie négative, avec des variations selon le niveau socio-économique. L'incidence de l'infection à CMV chez la femme enceinte est diversement appréciée avec un taux qui varie entre 3,5 et 11,4 %.

Le cytomégalo virus atteint entre 0,3 et 2,4 % des nouveau-nés dans différentes régions et constitue une des premières causes d'infection intra-utérine. À la naissance, environ 5 à 7 % des nouveau-nés présentent une forme symptomatique, dont 20 % meurent au cours de la première année de vie, et 90 % des survivants gardent des séquelles graves avec retard mental et surdité ; parmi les 93 % asymptomatiques à la naissance, 15 % présenteront des séquelles neurologiques.

Plus de 9 000 nourrissons européens et plus de 8 000 nourrissons américains, soit 1/500 naissances, sont infectés in utero et seulement 10 % présentent des signes cliniques apparents à la naissance [335]. En Angleterre, le CMV est responsable chaque année, de 200 à 600 arriérations mentales. Dans tous les cas la maladie, si elle n'est pas mortelle, détermine des séquelles importantes.

Au Japon, 60 % des enfants vivant avec leur famille présentent une infection asymptomatique avant le 5^e mois de la vie contre 12 % en Suède et 4 % dans le grand Londres.

Cliniquement, l'infection congénitale par le CMV est souvent inapparente pendant la période néo-natale. Cependant, les deux formes de la maladie, aussi bien patente (5 à 10 %) qu'infraclinique (90 à 95 %) déterminent des séquelles importantes avec déficit auditif, atteintes osseuses avec ou sans retard mental.

Mais les études épidémiologiques ont surtout montré l'importance des facteurs socio-économiques et ethniques. Dès que le niveau social et les conditions d'hygiène s'améliorent, la fréquence des mères porteuses de virus et la fréquence des transmissions diminuent très fortement.

Des études sérologiques ont révélé que 80 % des sujets âgés de plus de 35 ans, aussi bien en France qu'aux États-Unis, sont immunisés, mais seulement un tiers d'entre eux le sont entre 25 et 35 ans.

Les modalités de contamination sont variables. La primo-infection du nouveau-né peut se faire selon trois mécanismes : soit par passage transplacentaire lors d'une primo-infection pendant la grossesse, soit par inhalation de sécrétions vaginales infectantes lors

de l'accouchement, soit enfin par la salive ou l'allaitement maternel.

Une transfusion sanguine ou une transplantation d'organes, cardiaque ou rénal, peuvent être un mode de contamination. Le virus contenu dans les globules blancs est transmis par l'administration de sang frais de donneurs bien portants CMV positifs.

C'est en 1975 que Ho et coll. [192] ont attiré l'attention sur l'infection cytomégalytique au cours des greffes rénales, avec une fréquence élevée chez les receveurs séronégatifs de donneurs séropositifs. Les premières observations de Ho et coll. [192] ont été confirmées par Balfour et coll. puis par Melnick et Plotkin [275, 331, 332, 333] qui notent dans une étude prospective, une infection cytomégalytique chez 8 % des sujets transplantés séronégatifs après greffes rénales de donneurs séronégatifs.

Les receveurs de greffe d'organe ou de moelle sont généralement contaminés par un virus présent dans le greffon ; celui-ci entraîne une primo-infection grave si le receveur était préalablement séronégatif et une infection plus souvent inapparente s'il était séropositif. La maladie peut également survenir à la faveur d'une baisse de l'immunité par réactivation d'un virus latent chez un sujet séropositif. Chez les patients atteints de sida, l'infection à cytomégalo-virus prend une forme particulière avec chori-rétinite et cécité. Généralement, lors d'une transplantation d'organe 20 à 60 % peuvent présenter une complication en fonction du statut immunitaire du donneur et du receveur.

En 1974, en Angleterre, Elek et Stern, ont mis au point un vaccin vivant atténué, souche AD 169, obtenu sur culture de tissu. L'injection de ce vaccin chez des volontaires, par voie sous-cutanée, a déterminé l'apparition d'anticorps neutralisants et fixant le complément. Aucune excrétion virale, ni dans les urines ni dans la gorge, n'a été notée après vaccination.

Ces auteurs préconisent l'emploi de ce vaccin chez les filles séronégatives, afin de réduire l'incidence de la maladie chez la femme enceinte ainsi que le taux d'infection néo-natale.

Un vaccin vivant atténué, souche Towne, cultivé sur cellules diploïdes humaines, développé par Plotkin administré à 150 volontaires par voie sous-cutanée, a provoqué une séroconversion chez tous les vaccinés, avec production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire avec prolifération lymphocytaire. La voie nasale s'est révélée totalement inefficace.

Aucune réaction post-vaccinale générale systémique n'a été notée. Quelques réactions locales mineures, à type de rougeur ou d'induration, ont été observées 5 à 14 jours après vaccination chez les sujets séronégatifs. Aucun virus n'a été isolé à partir des urines, de la salive, du sang ou des sécrétions vaginales.

L'étude de Glazer, effectuée chez des transplantés rénaux, a montré, une séroconversion chez tous les vaccinés et un taux d'anticorps plus faible par rapport aux témoins normaux.

Des résultats comparables ont été observés par Plotkin et coll. après vaccination réalisée chez des transplantés rénaux séronégatifs. Malgré des réponses immunes humorales et cellulaires, la souche Towne ne prévient pas l'infection mais diminue la fréquence ou atténue les formes sévères de la maladie [73].

Malgré les résultats favorables rapportés, lors de plusieurs essais cliniques, ce vaccin n'a pas fait l'objet de développement jusqu'à présent.

Les recherches actuelles s'orientent vers la production de vaccins sous-unitaires ou utilisant des vecteurs vivants atténués.

Vaccin à sous-unités

Le vaccin à sous-unités à base de glycoprotéine d'enveloppe gB produite sous forme recombinante associée à un adjuvant MF 59 a été développé : l'étude clinique réalisée avec ce vaccin, chez des adultes bien portants et des petits enfants a montré dans les deux groupes d'âge un taux d'anticorps élevé après trois injections à 0, 1 et 6 mois, mais une décroissance rapide des anticorps a été observée six mois après la troisième injection. L'administration d'une quatrième dose a déterminé une réponse anamnétique avec augmentation du taux des anticorps dont la persistance n'est pas encore déterminée.

Vaccins à vecteur vivant atténué

Parmi les vecteurs viraux vivants, une souche atténuée de *Canary pox* (Alvac) est actuellement utilisée pour le développement d'un vaccin contre le cytomégalo-virus [167, 334]. Les premiers essais cliniques en phase 1 effectués chez des volontaires ont été réalisés avec un Alvac recombinant exprimant la glycoprotéine gB. Ce vaccin a montré sa très bonne tolérance, cependant l'étude du titre des anticorps après l'injection de trois doses administrées à 0, 1 et 6 mois, n'a pas montré

d'augmentation du titre des anticorps aussi bien chez les sujets séropositifs que séronégatifs [7].

Malgré ces résultats, une autre étude a été réalisée afin de vérifier l'effet d'un rappel avec la souche Towne, chez des personnes préalablement vaccinées avec le *Canary pox* gB ou avec un vaccin témoin actif. L'analyse des résultats a montré des titres d'anticorps anti-gB et d'anticorps neutralisants beaucoup plus élevés chez les sujets préalablement vaccinés par rapport aux sujets témoins [73].

Tous les essais entrepris jusqu'à présent ont pour but de stimuler la production d'anticorps neutralisants, tout en sachant qu'il est plus difficile de stimuler l'immunité cellulaire.

Pour cette raison un nouveau vaccin canarypox recombinant exprimant une phosphoprotéine de poids moléculaire 65 kd (pp 65), considérée comme un élément important de la réponse immune cellulaire particulièrement des CTL a été développé [47]. L'étude en phase I de ce vaccin, réalisée chez des volontaires, a induit non seulement des anticorps vis-à-vis de l'antigène pp 65, mais aussi des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques chez tous les sujets et leur persistance sept mois après l'administration de la quatrième dose.

Deux autres vaccins sont actuellement en cours d'étude, le premier utilisant un ADN exprimant l'antigène pp 65, le second une peptide induisant une réponse de type CTL spécifique-CMV.

Mononucléose infectieuse

Le virus Epstein-Barr (VEB) infecte la majorité de la population de tous les pays, mais l'âge de la primo-infection dépend essentiellement des conditions socio-économiques. Le surpeuplement et l'hygiène précaire favorisent la propagation du virus responsable de la mononucléose infectieuse, maladie lymphoproliférative généralisée atteignant tout le tissu lymphoïde, en particulier les amygdales, les ganglions et la rate. Plus de 90 % de la population mondiale est infectée pendant l'enfance ou parfois plus tard à l'adolescence et 80 000 nouveaux cas sont notifiés tous les ans. L'évolution de la maladie est généralement bénigne mais prend, dans certains cas, une allure sévère avec des localisations neuro-méningées, viscérales, cardio-vasculaires, pleuro-pulmonaires et hépatiques.

Le virus d'EB est, par ailleurs, responsable du développement de deux tumeurs malignes : le lymphome de Burkitt et le carcinome du nasopharynx.

Les recherches actuelles pour le développement d'un vaccin s'orientent vers la mise au point de vaccins inactivés ou de vaccins à sous-unités ne contenant que la fraction antigénique immunisante. Morgan et coll. [283] et Epstein [142] ont développé un vaccin à sous-unités produit à partir de la glycoprotéine 340 de l'enveloppe virale, qui s'est révélé efficace en expérimentation animale avec production d'anticorps neutralisants.

Trois souches de virus recombinants qui expriment la gp 340 ont été utilisées pour le développement d'un vaccin contre le VEB. Il s'agit du virus de la vaccine, d'un adénovirus recombinant et du virus de la varicelle.

Les deux premiers ont été testés en expérimentation animale (singe tamarin). Le virus de la vaccine a été utilisé comme support par le biais d'un virus recombinant dérivant d'un variant atténué du virus sauvage, exprimant la gp 340 du VEB. Cependant ce virus une fois atténué a perdu son activité tumorigène.

Un adénovirus type 5 recombinant exprimant le VEB, gp 340/220 a induit chez les lapins des anticorps VEB neutralisants, et un recombinant varicelle souche OKA exprimant EBV gp 340 a déterminé une protection chez le singe tamarin vis-à-vis des lymphomes après injection d'une dose tumorigène chez l'animal.

VACCINATION CONTRE LA DENGUE

Au cours de ces dernières années, la dengue s'est répandue à travers le monde entier. D'après l'OMS [303], il y a désormais plus de 2,5 milliards de personnes exposées au risque d'infection et des millions de cas se produisent chaque année.

La dengue est une affection virale transmise par un moustique. On distingue quatre sérotypes du virus, qui peuvent provoquer toute une symptomatologie clinique caractéristique, depuis une infection subclinique jusqu'à la survenue d'une maladie grave, connue sous le nom de dengue hémorragique. La maladie sévit dans plus de 70 pays dans le monde. Elle est responsable de 50 à 100 millions de cas par an, avec un taux de mortalité estimé de 0,8 à 6,4 % [8, 96], qui peut atteindre 12 à 44 % dans les formes hémorragiques avec syndrome de choc.

La dengue atteint tous les groupes d'âge, mais dans la majorité des cas il s'agit d'enfants de moins de 15 ans. On estime à 1 milliard le nombre d'enfants exposés à l'infection et entre 2,5 et 3 milliards de personnes vivent dans des zones où le virus de la dengue peut se propager.

En Amérique latine, la maladie a disparu entre 1943 et 1958. Depuis lors, plusieurs épidémies ont eu lieu, dont la dernière en 1996, où 250 707 cas de dengue dont 4 440 cas de dengue hémorragique, avaient été signalés au bureau régional OMS des Amériques [304]. Lors de la pandémie de 1998, 1,2 million de cas de dengue et de dengue hémorragique a été notifié par 56 pays.

La dengue pose un important problème de santé publique dans certaines régions du Sud-Est asiatique, d'Inde, d'Amérique latine, dans les îles caraïbes et des îles du Pacifique occidental, dans les pays côtiers de l'Afrique de l'est et de l'ouest. La gravité actuelle de cette maladie, qui antérieurement ne se manifestait que par un syndrome pseudo-grippal, provient de ses formes hémorragiques, avec syndrome de choc. Elle affecte principalement les enfants entre 2 et 3 ans mais peut aussi atteindre l'adulte [303]. Les formes hémorragiques sont probablement dues à la formation de complexes immuns lors d'une réinfection par le même sérotype ou par un sérotype différent. Lors de l'épidémie cubaine de 1989, plus de 95 % des personnes atteintes de dengue hémorragique, avec ou sans syndrome de choc, présentaient les antécédents d'une infection antérieure par un autre sérotype. Du fait de la multiplication des voyages, le nombre de cas de dengue importée augmente dans la plupart des pays Européens et d'Amérique du Nord. Le risque moyen de contracter une dengue pour un voyageur à destination d'une zone endémique est estimé à 1/1 000 [86, 87].

En France métropolitaine de 1994 à 1999, 82 cas de dengue importée ont été retenus dont 29 pour la seule année 1998, 10 en 1999 et de 1994 à 1997, 25 cas. Parmi eux, 26 étaient des cas confirmés et 56 des cas probables. La moyenne d'âge des malades était de 37 ans. La durée du séjour était inférieure à 1 mois pour 79 % des sujets [34]. En 2006, 228 cas importés de dengue ont été identifiés.

La maladie est due à un arbovirus de la famille de *Togaviridae* du genre *flavivirus*, proche du virus de la fièvre jaune et de l'encéphalite japonaise. Quatre sérotypes ont été décrits : Hawaï 1954 (type 1) ; Papouasie-Nouvelle-Guinée 1956 (type 2) ; Philippines 1956 (types 3 et 4).

Il n'existe pas d'immunité protectrice croisée entre les différents sérotypes. Des réinfections sont possibles et seraient plus graves.

La maladie sévit selon un mode endémo-épidémique, surtout pendant la saison des pluies, avec la prolifération des moustiques. Plusieurs vagues épidémiques peuvent se succéder, dues à l'un des quatre virus.

Aedes aegypti est le vecteur le plus important, mais d'autres espèces, dont l'importance épidémiologique est moins grande, ont été rendues responsables de la maladie, parmi lesquelles : *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, et *Aedes scutellaris*.

La préparation d'un vaccin contre la dengue se heurte à plusieurs difficultés : l'absence de modèle animal, la fréquence élevée des réactions secondaires ; la complexité de structure du virus et de la réponse immunitaire avec formation d'anticorps facilitants. À celles-ci s'ajoutent la faible immunogénicité des vaccins et l'immunité croisée avec les anticorps antiamarils chez les personnes antérieurement vaccinées.

Plusieurs approches ont été utilisées pour la préparation d'un vaccin contre la dengue. Les recherches vis-à-vis des vaccins inactivés ont été abandonnées au profit des vaccins vivants atténués, en raison des difficultés de production de virus en quantité importante. L'étude d'un vaccin inactivé purifié, DEN 2 produit sur cellules Vero a déterminé chez la souris, après deux injections, un taux élevé d'anticorps neutralisants et une protection après l'administration de virus vivants [344]. Dans une autre étude, Putnak et coll. [345] ont développé, un autre vaccin inactivé souche DEN produit sur cellules pulmonaires de singes Rhésus qui a induit la production d'anticorps neutralisants chez la souris et une protection partielle après administration de virus vivants.

Plusieurs vaccins vivants atténués, obtenus sur cerceaux de souriceaux nouveau-nés, sur fibroblastes aviaires, en cultures primaires de cellules rénales de chien ou sur cellules fœtales pulmonaire de singe Rhésus, ont été expérimentés.

Aucun vaccin contre la dengue n'est actuellement disponible. Le premier vaccin vivant atténué de type 1 a été développé par Sabin et coll. [364], dès 1945, sur cerveau de souris puis par Wiseman en 1963 [463]. Ces vaccins ont été abandonnés vu leur faible immunogénicité et leur mauvaise tolérance.

Des essais cliniques avec des vaccins vivants atténués monovalents, contenant DEN 1 ou DEN 2 produits à

partir de cellules rénales de chien, ou bivalents DEN 2-DEN 4 ont été administrés à 21 volontaires ; ils se sont révélés bien tolérés, et immunogènes vis-à-vis des deux sérotypes. Un autre vaccin tétravalent contenant les quatre sérotypes de dengue est en cours d'essai clinique en phase I et II en Thaïlande [51, 68].

Sabcharoen et coll. [363] ont évalué l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin vivant atténué tétravalent, administré en deux doses à six mois d'intervalle, contenant différentes concentrations, chez 59 Thaïlandais adultes. Après la première dose, 58 % ont présenté une séroconversion (taux d'anticorps supérieur ou égal à 1/10) contre 3 sérotypes et 35 % contre les quatre sérotypes. Après la deuxième dose, 76 % ont présenté une séroconversion et chez tous les vaccinés vis-à-vis du sérotype trois après la première dose. Un faible taux d'anticorps a été observé vis-à-vis du sérotype quatre après la première injection et une séroconversion la plus élevée après la deuxième dose.

Des vaccins préparés par génie génétique, contenant à la fois la protéine fonctionnelle NS1 (NS = non structurale) spécifique du virus et une glycoprotéine d'enveloppe E, sont en cours d'étude. Ces vaccins induisent l'apparition d'anticorps ne réagissant pas avec le virus de sorte qu'ils ne renforcent pas l'infection des cellules porteuses des récepteurs du fragment Fc, que l'on retrouve dans la plupart des cas de la dengue hémorragique.

Le virus de la vaccine utilisé comme vecteur exprimant la protéine DEN-4 E a aussi été utilisé ; il s'est révélé protecteur vis-à-vis de l'encéphalite chez la souris sans formation d'anticorps neutralisants spécifiques.

Des vaccins chimériques, exprimant des épitopes de surface ou d'autres caractéristiques du virus sont en cours d'étude actuellement. Un vaccin chimérique contenant un mélange des virus DEN 1 et 2 a déterminé l'apparition d'anticorps neutralisants chez le singe et une protection après injection de virus sauvage du même sérotype.

En conclusion, malgré les progrès accomplis dans la recherche d'un vaccin contre la dengue, actuellement aucun vaccin n'est disponible. D'après Bravo et coll. [69], le vaccin vivant atténué tétravalent serait le plus approprié pour une vaccination de masse. Le développement de nouvelles technologies ouvrira la voie dans l'avenir à la production de vaccins plus efficaces et moins coûteux.

VACCINATIONS CONTRE LES ENCÉPHALITES

Encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise constitue, dans de nombreux pays d'Asie, une cause importante d'encéphalite virale et un grave problème de santé publique. Au moins 50 000 cas sporadiques et épidémiques sont déclarés tous les ans en Chine, au Japon, dans le Sud-Est asiatique et le sous-continent indien. Il s'agit d'une affection grave occasionnant une mortalité dans 25 % des cas et des séquelles neurologiques chez 30 % des survivants. Dans les pays endémiques, l'incidence annuelle varie entre 1 et 10 pour 10 000 habitants. Ce sont les enfants âgés de moins de 15 ans qui sont les plus touchés. Dans les pays où les enfants ont bénéficié d'une vaccination, la maladie atteint surtout les adultes et les personnes âgées. Les enquêtes de séro-prévalence indiquent qu'environ 10 % de la population réceptive est infectée chaque année (soit 2 à 15 millions de personnes) [299].

L'encéphalite japonaise est une arbovirose due à un flavivirus. La contamination de l'homme se fait par piqûre de moustique *Culex tritaeniorhynchus* qui se reproduit dans les eaux d'irrigation des rizières [3]. Il constitue le principal vecteur de la maladie. Le réservoir de virus dans de nombreux pays où sévit la maladie est le porc qui joue le rôle d'amplificateur, bien que d'autres animaux, les bovins, les moutons ainsi que les oiseaux migrateurs, en ont aussi été rendus responsables.

L'épidémiologie de la maladie semble être liée aux conditions climatiques saisonnières. Dans la zone tropicale, l'encéphalite japonaise sévit à l'état endémique avec des poussées sporadiques pendant toute l'année, sans périodicité saisonnière. Toutefois, dans la partie nord de la zone tropicale, des flambées épidémiques qui peuvent durer 4 à 6 mois, surviennent de temps à autre à la fin de la saison des pluies, au moment où la population de moustiques semble à son maximum.

Deux types de vaccins inactivés, utilisés avec succès dans les zones d'endémie, sont disponibles dans le monde. Le premier est le vaccin Biken, produit au Japon depuis 1954 par l'institut de recherche de l'Université d'Osaka (299). C'est un vaccin préparé à partir de la souche Nakayama-NIH, produite sur cerveau de souris, hautement purifié, inactivé par le formaldéhyde et lyophilisé. Ce vaccin était jusqu'à présent dispo-

nible en France dans le cadre d'une ATU sous le nom de Jevax®.

Le schéma de primo-vaccination préconisé par l'ACIP et le CTV pour les personnes de plus de 3 ans d'âge et les adultes, est de 3 doses administrées à j0, j7, et entre j14 et j30, suivi d'un rappel un an plus tard, puis tous les 2 à 3 ans. Le même schéma de vaccination, avec une demi-dose (0,5 ml), est indiqué chez les enfants âgés de 1 à 3 ans.

Les différentes études publiées [167, 337, 367, 422, 462] ont montré la bonne tolérance de ce vaccin. Mais récemment, sa production a été interrompue à la suite de réactions secondaires allergiques et neurologiques sévères observées, qui pourraient être dues à la gélatine contenue dans ce vaccin.

Un nouveau vaccin, Ixiaro®, contenant la souche SA14-14-2 inactivé produite sur cellules Vero commercialisé par les laboratoires Novartis vaccines est le premier vaccin contre l'encéphalite japonaise à disposer d'une autorisation européenne de mise sur le marché (AMM).

Ce vaccin est indiqué chez l'adulte de 18 ans et plus pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise. La primo-vaccination consiste en 2 injections de 0,5 ml chacune, administrées à j0 et j28. Ce vaccin n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent en raison de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité. Actuellement, une étude est menée en Inde chez des enfants vaccinés avec une demi-dose. Les premiers résultats sont similaires à ceux observés chez l'adulte.

L'immunogénicité d'Ixiaro® a été évaluée dans un essai clinique comparatif multicentrique de phase III (414), conduite en Allemagne, en Autriche et aux États-Unis. Les volontaires (au nombre de 867) ont reçu soit le vaccin autorisé en 3 injections à j0, j7, j28, (n=437), soit 2 doses à j0 et j28, (n=430) d'Ixiaro®. Les auteurs montrent que la tolérance des deux vaccins a été similaire entre les deux groupes.

L'étude de l'immunogénicité a montré au jour 56 une séroconversion similaire : 96,4 % pour Ixiaro® contre 93,8 % pour Jevax®. La moyenne géométrique des titres d'anticorps était deux fois plus importante : 243,6 contre 102,0.

L'immunogénicité à long terme d'Ixiaro® a été évaluée à 12 mois dans une étude de suivi de phase III non contrôlée [477]. À deux mois, 99 % des 181 sujets inclus

présentaient une séroconversion, 95 % à 6 mois et 83 % à 12 mois.

L'administration concomitante d'Ixiaro® et du vaccin inactivé contre l'hépatite A n'a montré aucun impact sur la réponse immunitaire vis-à-vis des deux vaccins. Par ailleurs, une immunité déjà acquise contre le virus de l'encéphalite à tiques n'affecte pas le taux de séroconversion et du titre des anticorps.

La sécurité de ce nouveau vaccin a été évaluée dans des études cliniques chez 3558 patients vaccinés. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés sont les céphalées (20 %) et les myalgies (13 %) survenant dans les 3 premiers jours suivants la vaccination et qui ont disparu en quelques jours.

La vaccination contre l'encéphalite japonaise est recommandée essentiellement pour les populations vivant dans une zone d'endémie où le risque de contamination est élevé.

Pour les voyageurs, le risque de contracter la maladie, lors d'un séjour dans une région endémique, reste faible. Il dépend de la durée du séjour, du lieu de résidence et de la saison [3, 19, 337]. La vaccination n'est recommandée que pour les voyageurs qui sont appelés à se rendre dans une région rurale où il existe une promiscuité avec le réservoir de virus, même pour une courte durée ou dans une zone d'endémie, en saison de transmission de la maladie. Le risque est estimé actuellement à un cas par million de voyageurs [3].

Le vaccin contre l'encéphalite japonaise est contre-indiqué chez les sujets ayant des antécédents allergiques ou étant sensibles à l'un des composants du vaccin ainsi que chez ceux ayant présenté des réactions secondaires importantes d'hypersensibilité ou d'autres réactions, après l'injection du vaccin. L'étude de Yamada et coll. [467] ainsi que d'autres [3, 422], chez les personnes atteintes de déficit immunitaire, n'ont pas montré de majoration des réactions post-vaccinales.

Des vaccins vivants atténués sont actuellement en cours d'expérimentation au Japon et en Chine, préparés sur cellules rénales de hamsters ou de chiens. Les résultats préliminaires ont montré que ces vaccins sont efficaces et bien tolérés [68].

Un vaccin bivalent, contenant à la fois la souche Nakayama et la souche Beijing existe au Japon et dans certains pays du Sud-Est asiatique. Des vaccins comparables sont produits aussi en Thaïlande, en Inde, au Vietnam et en Corée [299].

Une étude conduite au Népal par Ohrr et coll. [294] a montré l'efficacité d'un nouveau vaccin vivant atténué (SA14-14-2) contre l'encéphalite japonaise, après l'injection d'une seule dose chez des enfants âgés de 1 à 15 ans. L'ensemble des données recueillies au cours d'une épidémie 12 à 15 mois après une seule injection a montré une efficacité de protection de 98,5 %.

Encéphalite à tiques

L'encéphalite à tiques (ET) est due à un flavivirus de la famille des *Flaviviridae*. Il existe deux sous-types antigéniques : le sous-type *eastern*, localisé dans la partie est de la Russie, le plus grave, il est responsable de 5 à 20 % des décès et le sous-type *western* en Europe de l'ouest et en Europe centrale qui n'est responsable que de 0,5 à 2,0 % de décès des personnes atteintes [100, 136]. Un troisième sous-type, Sibérie, plus virulent que le sous-type *eastern* [187], a été isolé récemment. Différentes souches existent au sein de ces deux sous-types. L'encéphalite à tiques sévit à l'état endémique dans la majeure partie des pays européens, à l'exception de la péninsule ibérique, des îles britanniques et des pays du Bénélux. Elle a été décrite pour la première fois en 1931 en Russie, à l'occasion d'une épidémie de méningite.

La maladie est transmise par piqure de tiques. Elle est exceptionnelle en France. La première observation notifiée en Alsace date de 1968, depuis lors, une trentaine de cas ont été rapportés. À l'inverse, la prévalence de la maladie est très forte dans l'ex-Russie, en Autriche, Hongrie, Bulgarie, Roumanie, ex-Yougoslavie et Pologne. De très fortes recrudescences ont été signalées en 1995 en Lettonie et en Suède le long de la côte orientale. Entre 1953 et 1983, 150 à 300 cas (7,5 à 15/100 000) sont enregistrés tous les ans en Slovaquie, et 492 cas en 1994.

La saison épidémique est longue puisqu'elle s'étend d'avril à novembre, liée à la période d'activité des tiques qui constituent le vecteur et le principal réservoir de virus. Différentes espèces peuvent transmettre le virus en Europe. Sept espèces de tiques ont été identifiées en Europe centrale : *Ixodes ricinus* est le vecteur principal. Il est responsable de la diffusion du virus en Europe de l'ouest et centrale et de la partie européenne de la Russie, tandis que *Pesulcatus* est le principal vecteur de la diffusion en Europe de l'est. Le virus survit dans la nature grâce à un cycle auquel participent des tiques, des petits rongeurs, du bétail et certaines espèces d'oiseaux.

L'homme est contaminé par la salive d'une tique infestée en période de virémie importante, lors d'une piqure généralement indolore, qui souvent passe inaperçue à cause de l'effet anesthésique de la salive des tiques, mais la contamination peut avoir lieu par ingestion de lait non bouilli provenant d'animaux infectés (chèvres, brebis, vaches) en phase de virémie [302].

Des contaminations accidentelles au laboratoire ont été rapportées ainsi qu'à l'occasion de transfusions de sang contaminé. La maladie est symptomatique dans seulement 30 à 40 % des cas ; après une période d'incubation, en moyenne de 7 à 14 jours, avec des extrêmes entre 2 et 28 jours, les manifestations cliniques de la maladie évoluent en deux phases : une phase virémique d'un à huit jours caractérisée par un syndrome pseudo-grippal plus ou moins intense avec asthénie, nausées, céphalées, myalgies, arthralgies, quelquefois des douleurs abdominales, et fièvre à 38 °C, pouvant atteindre dans certains cas, 40 °C. Après une période d'apyrexie d'un à 20 jours, où seule persiste une asthénie, survient brutalement chez seulement un tiers des malades, la seconde phase caractérisée par une fièvre et, selon les cas, des signes neurologiques et méningés permettant de distinguer plusieurs formes cliniques : des formes méningo-encéphalitiques (40 à 50 %), encéphalo-myélitiques (10 à 15 %), où dominent les paralysies flasques, méningées (50 %), des formes avec atteinte des nerfs crâniens touchant surtout la VII^e paire plus rarement le III^e, XI^e, XII^e. La létalité est élevée : 25 à 30 % des cas, elle est estimée en Europe entre 0 et 3 % [210]. La période de convalescence est souvent longue et certains malades présentent un syndrome post-infectieux chronique. La fréquence des séquelles neurologiques varie de 6 à 46 % des cas.

Le diagnostic de la maladie repose sur l'isolement du virus du sérum ou du plasma qui n'est envisageable qu'à la phase virémique, pendant une très courte période, puis du LCR ou de prélèvements d'autopsie. En fait, le diagnostic est essentiellement fondé sur la recherche d'anticorps spécifiques anti-TBE dans le sérum et le LCR. La présence d'IgM spécifiques qui ne persistent que quelques semaines est témoin d'une infection récente.

Plusieurs générations de vaccins ont été développées depuis 1937, un certain nombre d'entre eux ont été abandonnés à cause de leur efficacité relative et de la fréquence des réactions post-vaccinales, parfois sévères.

Le vaccin utilisé actuellement en Europe est un vaccin inactivé par le formaldéhyde, préparé à partir de sou-

ches virales autrichiennes cultivées sur cellules d'embryon de poulet et purifié, qui protège également contre le sous-type des régions extrêmes-orientales de Russie [359].

Le vaccin contre les tiques disponible en France est Ticovac® Baxter. Il est produit sur cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet, préparé à partir d'une souche de virus TBE (Neudoerfl) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium.

Le vaccin contre l'encéphalite à tiques est recommandé aux personnes qui résident en permanence dans des zones d'endémie : agriculteurs, travailleurs en forêt, chasseurs, gardes-chasse, campeurs, ramasseurs de champignons et à ceux qui s'y rendent régulièrement.

Le vaccin est administré par voie intramusculaire chez les enfants de plus d'un an et de moins de 16 ans, (Ticovac® 0,25 ml enfants, Ticovac 0,5 ml adultes) en trois injections à M0, M1 et M3, puis entre M5 et M12, suivies d'un rappel dans les trois ans suivant la troisième dose. Une séroconversion est observée entre 96 et 99 %. La surveillance épidémiologique rigoureuse des cas en Autriche a montré une protection chez au moins 99 % des vaccinés après vaccination complète [185].

La durée d'immunité est estimée à trois ans, d'où l'intérêt d'un rappel tous les trois ans pour les personnes à risques. Il est généralement bien toléré. Ont été observées quelques réactions locales au point d'injection, à type de rougeur, d'induration, d'adénites régionales accompagnées ou non de réactions générales caractérisées par une asthénie, des vomissements, d'éruption cutanée et de fièvre supérieure à 38 °C. Ces réactions disparaissent en 24 heures. Une névrite de degré variable a été exceptionnellement observée ainsi qu'une réaction méningo-encéphalitique réversible après administration simultanée avec le vaccin tétanique [177].

Outre les contre-indications habituelles à tous les vaccins, le vaccin contre l'encéphalite à tiques est contre-indiqué chez les allergiques vrais à l'œuf, au merthiolate (un vaccin sans merthiolate est disponible). L'association simultanée avec des immunoglobulines spécifiques ne diminue pas l'efficacité du vaccin [187].

En conclusion l'encéphalite à tiques est une infection grave dont le diagnostic repose sur les données cliniques, épidémiologiques et sérologiques mais contre laquelle on dispose d'un vaccin efficace

VACCINATION CONTRE LA MALADIE DE LYME

La maladie de Lyme, du nom de la ville du Connecticut où elle a été reconnue à l'occasion d'une épidémie d'arthrite rhumatoïde juvénile, est une zoonose due à un spirochète *Borrelia burgdorferi* (Bb) transmis par la morsure d'une tique du genre ixode infestée par cette bactérie [93].

Plusieurs espèces d'ixodes sont vectrices de la maladie avec une distribution géographique différente selon les pays. En France, une seule espèce est impliquée : *Ixode ricinus* ; tandis qu'aux États-Unis deux ixodes sont vecteurs : *I. scapularis* et *I. pacificus*.

Les souches de Bb sont différentes entre les États-Unis où les Bb *sensus stricto* prédominent, et l'Europe où l'on distingue trois variétés : Bb *sensus stricto*, Bb *Garinii*, et Bb *Afzeleii*. Les deux dernières espèces sont aussi retrouvées en Asie. Plus d'une trentaine d'antigènes polypeptidiques ont été isolés à partir de Bb ; mais seulement quelques uns sont identifiés, les protéines de surface OspE produites au stade précoce de la maladie, tandis que les protéines OspA et OspB très spécifiques sont produites au stade tardif [392].

Après une période d'incubation de quatre à sept jours avec parfois des durées extrêmes allant jusqu'à 30 jours, la maladie se manifeste le plus souvent par une éruption cutanée caractéristique (érythème migrant) ayant un aspect en « œil de bœuf » plus claire au centre qu'au bord. L'érythème migrant est observé chez au moins 80 % des patients atteints d'une infection symptomatique, associé le plus souvent à un syndrome pseudo-grippal : fièvre, malaise, céphalée, fatigue, myalgies, arthralgies [254, 289, 378].

En l'absence de traitement spécifique, il y a dissémination par voie sanguine et lymphatique, caractérisée par des manifestations neurologiques chez 20 % des patients non traités : paralysie faciale, polyradiculonévrite, méningite aseptique lymphocytaire [53, 378]. De rares atteintes cardiaques, et rhumatismales avec ou sans signes inflammatoires ont été rapportées ; 10 % des malades non traités contractent une arthrite chronique de Lyme avec atteinte périodique, d'un ou de plusieurs articulations [367].

L'incidence de la maladie de Lyme en Europe est difficile à déterminer. Très peu de pays ont rendu obligatoire la déclaration de la maladie. Une incidence relativement élevée est connue en Suède, en Espagne, en Grèce et en Italie. Mais l'incidence la plus élevée est en

Autriche avec plus de 30 cas pour 100 000 habitants avec approximativement 14 000 cas annuels [390].

En France, une enquête nationale prospective a été réalisée par le réseau Sentinelles du mois de mai 1999 à avril 2000, auprès de 1978 médecins généralistes répartis sur tout le territoire métropolitain, afin de déterminer l'incidence de la maladie et ses formes cliniques diagnostiquées en médecine générale ; 74 % d'entre eux ont participé à l'enquête soit 1,6 % des médecins généralistes français. Il ressort de cette enquête que l'incidence de la maladie est de 9,4 cas pour 100 000 habitants correspondant à 5 500 nouveaux cas chaque année ; l'incidence est sous estimée, les dermatologues, neurologues, et rhumatologues n'ont pas participé à cette enquête. L'âge de survenue de la maladie est de 4 à 85 ans. La moitié des patients était âgée de plus de 65 ans et 57 % des cas étaient des femmes [349].

Aux États-Unis depuis la surveillance nationale de la maladie de Lyme en 1982, le nombre de cas déclaré a augmenté de 25 fois, avec en moyenne 12 500 cas déclarés chaque année entre 1993 et 1997. En 1998, 16 802 cas ont été signalés soit une augmentation de 70 % par rapport à 1992 où 986 cas ont été déclarés. La maladie est signalée à tous les âges avec une fréquence élevée, chez les enfants entre 2 et 15 ans ainsi que chez les personnes âgées entre 30 et 55 ans ou plus [15, 88].

Au Canada où la maladie n'est pas à déclaration obligatoire dans toutes les provinces, 278 cas en moyenne ont été déclarés entre 1987 et 1996, incidence probablement inférieure à la réalité.

La prévention de la maladie de Lyme peut se concevoir à différents stades : protection contre les morsures des tiques, lutte contre les tiques et vaccination. Celle-ci constitue le meilleur moyen de prévention de la maladie.

En 1989, Barbour et coll. [32] ont isolé deux protéines de la surface externe des spirochètes : A (OspA) et B (OspB). Le vaccin actuel contient la lipoprotéine de surface A recombinant de Bb (rOspA) comme immunogène le Lymérix® (GSK). Chaque dose contient 30 µg de lipoprotéine OspA recombinante exprimée par *Escherichia coli* et adjuvée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg). Ce vaccin après avoir été homologué et utilisé aux États-Unis et au Canada, a été retiré du marché. Il n'est actuellement disponible dans aucun pays.

Les différentes études expérimentales précliniques effectuées chez les souris, et les chiens [95], ont montré que l'immunisation active par l'antigène OspA est capable de les protéger lorsqu'ils sont infectés par les

tiques. Une autre étude réalisée chez les singes a montré l'efficacité de la vaccination après inoculation directe des spirochètes de Bb [317].

La protection conférée par la vaccination contre la maladie de Lyme dépend de la réponse immunitaire humorale à la lipoprotéine OspA. Pour être efficace, le vaccin doit induire la formation d'anticorps anti-OspA au delà d'une concentration ; les anticorps ingérés par la tique infectée au moment de la piqure de l'hôte immunisé agissent contre Bb dans l'intestin et ont alors la possibilité de détruire les spirochètes dès qu'ils pénètrent dans la circulation sanguine.

Un essai clinique en double aveugle a été entrepris aux États-Unis dès 1995 chez 10 936 personnes âgées de 15 à 70 ans vaccinées à j0, j1 et j12 mois [392]. Une séro-conversion est obtenue chez 95 % des vaccinées après la deuxième injection et 99 % après la troisième et un effet protecteur a été observé respectivement chez 49 % et 76 % après la deuxième et la troisième dose. Quant au taux de protection contre l'infection asymptomatique (aucun symptôme reconnu, mais présence d'anticorps IgG dans le sérum au cours de la première ou la deuxième année), il s'établissait respectivement à 83 % et 100 %. Le vaccin était très bien toléré ; des réactions locales post-vaccinales à type de rougeur et enflure ont été observées chez moins de 2 % des sujets, aussi bien dans le groupe ayant reçu le vaccin ou le placebo.

Des résultats comparables ont été observés par Schoen et coll. [375], avec un schéma de vaccination à j0, j1, j2 mois au lieu de 12 mois.

Van Hoesen et coll. [431] comparant deux schémas différents de vaccination comportant trois doses de lipoprotéine OspA administrées à 0, 1 et 6 mois versus 0, 1 et 12 mois chez 800 personnes bien portantes âgées de 15 à 50 ans. Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes en fonction du titre des anticorps observé un mois après la troisième dose, 91 % des vaccinés avaient un taux d'anticorps supérieur ou égal à 1 400 El.U/ml. Après l'administration de deux doses, 53–55 % des sujets avaient un taux d'anticorps supérieur ou égal à 1 400 El.U/ml dans les deux groupes et 91–93 % après la troisième dose.

L'étude de l'immunité post-vaccinale a montré une chute significative de la moyenne géométrique du titre des anticorps 10 mois après la deuxième injection dans les deux groupes 1 227 El.U/ml versus 116 El.U/ml. Un effet de rappel a été observé un mois après la troisième dose avec une moyenne géométrique du taux des anticorps à 6 006 El.U/ml et 20 mois plus tard à 1 191 El.U/

ml. D'après Steere [392, 393] un taux supérieur ou égal à 1 200 EL.U/ml est nécessaire pour assurer une protection vis-à-vis de l'infection pendant une saison de tiques.

Lors d'une étude randomisée en double aveugle chez 250 enfants âgés de 5 à 15 ans vaccinés à 0, 1 et 2 mois avec un vaccin titrant 15 µg ou 30 µg de lipoprotéine OspA une séroconversion a été observée chez 99 % des vaccinés dans les deux groupes après la troisième injection [150].

Une réaction locale a été rapportée chez 76 % des vaccinés. Les réactions systémiques observées sont des céphalées (après 5 % à 18 % des injections) et des malaises (après 2 % à 16 % des injections). Les réactions locales et générales ont disparu dans les quatre jours suivant la vaccination. Elles étaient comparables quelle que soit la concentration du vaccin administré (15 µg ou 30 µg).

Le vaccin qui a été utilisé aux États-Unis et au Canada ces dernières années contenant 30 µg/ml d'antigène rOspA administré en trois injections intramusculaires à 0, 1 mois et 12 mois, *a été récemment retiré du marché et n'est plus disponible dans aucun pays*. La vaccination a été recommandée chez les personnes âgées de 15 à 70 ans [15, 88]. Elle doit être effectuée plusieurs semaines avant la saison de transmission de la maladie par les tiques. Un autre schéma à j0, 1 mois et 6 mois permet aussi d'obtenir un taux d'anticorps protecteur. On ne connaît pas actuellement la durée de l'immunité. Un taux d'anticorps supérieur ou égal à 1 400 EL.U/ml un mois après la troisième dose confère une protection d'au moins un an chez 95 % des vaccinés [144, 305]. Des rappels ultérieurs après primo-vaccination seraient nécessaires.

VACCIN ANTI-VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS)

Le virus respiratoire syncytial (VRS) sévit partout dans le monde avec un pic en hiver, persistant pendant au moins cinq mois dans les pays à climat tempéré et pendant la saison des pluies dans les pays à climat tropical.

Le virus respiratoire syncytial est une des plus importantes causes de bronchiolites et de pneumonies chez les nourrissons et les jeunes enfants mais peut aussi atteindre les adultes [14]. Aux États-Unis, l'infection des voies respiratoires inférieures par le RSV est responsable d'admissions à l'hôpital chez 50 % des patients atteints de bronchiolites et 25 % de pneumo-

nies. Des études sérologiques ont montré que plus de 90 % des enfants sont infectés avant l'âge de deux ans.

En Angleterre, plus de 95 % des cas rapportés atteignent les enfants dont au moins 90 % sont des nourrissons âgés de 1 à 11 mois [117]. Par ailleurs, parmi les 18 000 enfants âgés de moins de 16 ans hospitalisés chaque année pour bronchiolite, 85 % des cas sont attribués au VRS.

En Autriche, Resch et coll. [347, 348] ont analysé l'influence du VRS sur l'évolution clinique et le traitement des enfants âgés de moins de deux ans, hospitalisés pour infections pulmonaires. Un prélèvement nasopharyngé pour la recherche d'antigène VRS, a été effectué entre novembre 1999 et octobre 2000, chez 281 enfants hospitalisés. L'analyse des résultats a montré 58 enfants séropositifs (21 %), avec un maximum d'incidence au mois de mars (45 %). Parmi les enfants atteints, 12 % étaient des prématurés et 5 % étaient atteints de cardiopathie congénitale, ayant nécessité une hospitalisation prolongée et des soins intensifs (administration d'oxygène, de broncho-dilatateur, d'analeptique respiratoire et de cortisone).

Tous les ans aux États-Unis, 90 000 enfants sont hospitalisés pour un traitement d'une infection des voies respiratoires inférieures due au RSV et 4 500 décès sont attribués à cette infection [341].

Généralement bénigne, les infections à RSV peuvent être sévères. Les formes les plus graves atteignent les nourrissons de moins de trois mois. Certains enfants constituent un groupe à risques : les prématurés, ceux atteints de dysplasie broncho-pulmonaire, de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire, ainsi que les personnes âgées.

Le virus respiratoire syncytial humain appartient à la famille des *Paramyxoviridae* de la même famille que le virus de la rougeole et des oreillons. Il s'agit d'un virus enveloppé à génome ARN négatif.

Le VRS possède deux groupes antigéniques majeurs A et B, qui diffèrent par leur protéine G, mais leurs manifestations cliniques sont comparables. En revanche, il existe peu de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la protéine F. Un autre antigène hydrophobe SH (*small hydrophobic*) a été isolé, dont la fonction n'est pas bien définie.

Le génome viral code pour au moins dix glycoprotéines spécifiques du virus : deux non structurales et huit d'entre elles entraient dans la constitution du virus.

Le virion comporte deux glycoprotéines de surface, la protéine F et la protéine G :

- la protéine de fusion (F) intervient dans la pénétration des virus dans les cellules et dans la fusion des membranes déterminant la formation d'un syncytium. Les anticorps anti-F inhibent la fusion de l'enveloppe aux cellules, la diffusion de l'infection de cellules à cellules et la libération des virus produits par les cellules infectées ;
- la protéine (G) joue un rôle dans l'attachement du virus à la cellule permettant la fixation des virus A aux récepteurs cellulaires.

Les protéines F et G jouent un rôle important dans la réponse immunitaire humorale et cellulaire lors d'une infection. Il existe aussi deux autres protéines M et M2, qui interviennent dans les fonctions des nucléocapsides et jouent un rôle intermédiaire dans l'interaction du nucléocapside avec l'enveloppe virale.

Toutes les protéines structurales induisent la formation d'anticorps mais, seuls, les anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe F et G possèdent un caractère neutralisant et seuls les anticorps anti-F assurent une immunité croisée entre les deux sous-groupes.

L'immunité acquise après infection par le VRS est de courte durée et les réinfections sont fréquentes.

En raison de l'imaturité du système immunitaire du nourrisson et de l'effet supprimeur des anticorps maternels, la réponse à la primo-infection à VRS est de mauvaise qualité. La production d'anticorps neutralisants anti-F et G est réduite de 15 à 25 % chez les nourrissons de moins de 6 mois. Ces anticorps diminuent au fur et à mesure au cours des six mois suivants pour devenir indétectables.

Dès 1960, un vaccin inactivé par le formaldéhyde a été mis au point, il s'est révélé inefficace et dangereux, malgré la production d'anticorps en quantité suffisante. La formation d'anticorps était non seulement incapable d'assurer une protection mais de plus il déterminait des réactions sévères lors des réinfections naturelles. En effet, les nourrissons vaccinés ont présenté un taux élevé de pneumopathies (60 %) contre 8 % chez les témoins non vaccinés et respectivement 21 et 1,5 % d'enfants ont été hospitalisés.

D'après Levine [243], les causes de l'échec du vaccin inactivé sont multifactorielles : certaines protéines, dont les protéines F et G, ont été dénaturées par le mode d'inactivation empêchant la synthèse d'anticorps neutralisants. La vaccination avec le vaccin inac-

tivé semble induire des taux élevés d'anticorps anti-VRS, mais pas d'anticorps neutralisants.

Deux facteurs semblent intervenir dans les mécanismes de l'aggravation de la pathologie à VRS après vaccination avec le vaccin inactivé : la destruction par le formaldéhyde d'épitopes sur les protéines G et F et la réponse de type TH-2 dans le poumon qui bloque la réponse CD8⁺ cytotoxique et génère l'afflux de lymphocytes, d'éosinophiles et une sécrétion accrue des cytokines IL-4, IL-5 et IL-10 [155].

L'inefficacité et les réactions sévères observées chez les enfants vaccinés avec le vaccin inactivé lors d'un contact avec le virus sauvage, ont orienté les recherches vers la mise au point de vaccins préparés par les techniques de génie génétique.

Plusieurs candidats vaccins sous-unitaires, utilisant les protéines F et ou G ont été développés par recombinaison génétique. Ces deux protéines ont été exprimées dans différents vecteurs (baculovirus, cellules de mam-mifères, bactéries).

Deux vaccins sous-unitaires de la protéine F, PFP-1 et PFP-2 ont fait l'objet d'essais cliniques chez des enfants séropositifs bien portants ayant préalablement été infectés [43, 314, 421], ou atteints de fibrose kystique, de dysplasie bronchopulmonaire, ainsi que chez des personnes âgées de plus de 60 ans. Ces vaccins se sont révélés bien tolérés et efficaces, avec une augmentation significative du taux des anticorps neutralisants anti-VRS A, dans 42 à 90 % des cas.

Un autre candidat vaccin peptidique utilisant une région de la glycoprotéine G liée à la protéine G du streptocoque s'est révélé très immunogène chez la souris, il est actuellement en cours d'évaluation clinique en phase 1 et 2 [336, 384].

Les recherches actuelles s'orientent vers la mise au point de vaccins vivants atténués, qui ont l'avantage de déterminer une immunité humorale et cellulaire locale et systémique, comparable à celle observée après maladie.

Des vaccins vivants atténués comportant des mutants thermo-sensibles stables utilisent des souches atténuées *cold adapted* (ca), c'est-à-dire adaptées au froid qui sont incapables de se propager à la température des voies respiratoires profondes mais pouvant coloniser la muqueuse nasale.

Un candidat vaccin utilisant un mutant thermo-sensible du VRS A appelé « cpts 248/955 » insuffisamment

atténué, est en cours d'étude en phase 1 chez des enfants VRS séronégatifs. Les résultats préliminaires ont montré l'immunogénicité de ce vaccin [212].

Des vaccins produits par recombinaison génétique utilisent différents vecteurs (baculovirus, virus de la vaccine ou adénovirus) où l'on a cloné des gènes du VRS dans leur génome codant pour la glycoprotéine F ou G ou les deux à la fois des groupes A et B du VRS. Les études effectuées avec ces vaccins recombinants induisent peu d'anticorps neutralisants et sont peu protecteurs chez le singe.

En l'absence d'un traitement curatif efficace et d'un vaccin contre le VRS, une immunoprophylaxie passive par le palivizumab (Synagis®), peut être prescrite chez les personnes à risque d'infection sévère. La posologie préconisée est de 15 mg/kg tous les 30 jours durant la saison épidémique (cinq injections intramusculaires d'octobre à février) afin d'atteindre une concentration sérique efficace dès la deuxième injection. Synagis® est commercialisé sous forme de flacons de 50 et de 100 mg. La prescription du produit est obligatoirement hospitalière [54]. L'immunoprophylaxie ne contre-indique pas l'administration en même temps dans deux endroits différents du corps d'autres vaccins.

VACCINATION CONTRE LA LEPTOSPIROSE

La vaccination contre la leptospirose n'a jamais été généralisée, elle a été réservée à certaines catégories d'individus, particulièrement exposés à l'infection du fait de leur profession ou de leurs activités de loisirs. La leptospirose n'est pas une infection très fréquente en France métropolitaine. D'après le Centre de référence des leptospiroses le nombre de cas recensés est de 236 en 2004, 212 en 2005, 192 en 2006 et 500 en 2007 dont la moitié des cas proviennent des Dom-Tom. L'homme est généralement infecté par contact avec de l'eau contaminée par l'urine de rongeurs. Le sérotype *Icterohaemorrhagae*, agent des formes graves de la maladie, représente 25 à 30 % des cas.

Des essais de vaccinations par différents types de vaccins ont été réalisés au Japon, aux États-Unis et en Europe ; mais à l'heure actuelle il n'existe aucun vaccin universel. Le genre leptospire comprend 23 sérogroupes et 200 sérotypes, leur spécificité immunologique est très étroite ; les sujets immunisés ne sont protégés

que contre les types microbiens qui entrent dans la composition du vaccin.

Depuis 1993, le vaccin contre la leptospirose est commercialisé en France par Transphyto SA, d'abord sous le nom de vaccin Leptospires®, puis sous celui de Spirolept® des laboratoires Axell Biotechnologies, vaccin contenant une suspension de 200 millions d'unités de leptospires inactivés du sérotype *ictero-hémorragique* inactivé par le formol par dose d'1 ml ; le conservateur inclus dans le vaccin est le thiomersal. Ce vaccin est administré en deux injections à 15 jours d'intervalle, avec un rappel quatre à six mois plus tard puis tous les deux ans. Une séroconversion est obtenue chez 92 à 95 % des vaccinés après primo-vaccination ou rappel.

La vaccination des employés travaillant dans les égouts (à Paris) a démontré l'efficacité clinique de ce vaccin. Avant vaccination, 29 cas ont été déclarés sur une période de 22 ans après le début de la vaccination, 2 cas sur une période de 7 ans de vaccination occasionnelle et zéro cas sur une période de sept ans après vaccination généralisée de cette catégorie professionnelle. La protection post-vaccinale est limitée au sérotype inclus dans le vaccin [259].

Une enquête menée par le laboratoire Transphyto entre 1996 et 1997 auprès de 86 médecins du travail pratiquant régulièrement la vaccination contre la leptospirose (soit une population estimée entre 7 375 et 12 531 salariés vaccinés) a montré 13 cas de leptospirose chez les personnes non vaccinées et aucun cas chez les vaccinées [343].

Le vaccin contre la leptospirose est généralement bien toléré. Des réactions locales ou locorégionales (1,5 %) à type de douleur, induration. Des réactions systémiques : fièvres, céphalées, malaise, vertiges, nausées éruptions urticariennes, myalgies, paresthésies, chez moins de 1 % des vaccinés sont observées deux à trois jours après l'injection.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance.

Contre-indications

L'allergie vraie à l'un des constituants du vaccin, en cas de maladies aiguës, de fortes réactions à une injection antérieure sont des contre-indications aux vaccins contre la leptospirose. En cas de grossesse, il est préférable de différer la vaccination.

Recommandations

La vaccination contre la leptospirose par le vaccin actuellement disponible a des indications restreintes, posées au cas par cas par le médecin traitant, après une évaluation individualisée du risque

Dans le cadre du calendrier vaccinal 2008 [39], le vaccin contre la leptospirose est recommandé aux personnes ayant une activité professionnelle les exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivant :

- curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges ;
- activités liées à la pisciculture en eaux douces ;
- travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration ;
- certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêche ;
- certaines activités spécifiques aux Dom-Tom.

En dehors des circonstances professionnelles, la vaccination contre la leptospirose peut être proposée aux voyageurs se rendant dans des lieux à haute prévalence de leptospirose : randonneurs en zone de rizières ou d'eaux mortes, spéléologues, plongeurs en eau douce, secouristes intervenant en zone d'inondation ou de tremblement de terre.

Deux études rétrospectives concernent, la première, les cas de leptospirose professionnelle répertoriés sur une période de onze ans, entre 1987 et 1997, chez les salariés agricoles assujettis à la Mutualité sociale agricole (MSA). Les résultats de cette étude montrent que le risque de leptospirose dans cette population n'est pas très important, seulement 30 cas reconnus comme maladie professionnelle ont été recensés.

Les mêmes résultats apparaissent dans la seconde étude, réalisée à l'aide de questionnaires adressés aux 294 médecins du travail de la MSA dont 215 ont répondu. Ils signalent 61 cas sur une période de 12,9 ans.

Parmi les facteurs d'exposition professionnelle à la maladie, on note une nette prédominance du risque hydrique, qui est retrouvé chez 19 personnes sur 30 dans la première étude et 10 sur 61 dans la deuxième étude.

En conclusion de ces deux études, Lhoste-Votte et coll. [247] de l'Institut national de médecine agricole, met-

tent en évidence la faible incidence de la leptospirose chez les salariés agricoles ainsi que les difficultés de suivi de la population étudiée qui est peu stable.

VACCINATION PAR ADN « NU »

Les difficultés de développer certains vaccins bactériens, viraux ou parasitaires, ont orienté récemment les recherches vers de nouvelles stratégies d'immunisation, par l'administration d'ADN « nu » au lieu des protéines vaccinales. L'injection d'ADN plasmidique contenant de séquences nécessaires à l'expression d'une protéine et des éléments de régulation « promoteurs et amplificateurs », fut suivie d'une transfection dans les cellules musculaires et de la production par celles-ci de la protéine vaccinante codée par le plasmide, produisant une réponse aussi bien humorale que cellulaire, avec induction des lymphocytes T-cytotoxiques.

Les études effectuées chez la souris avec ADN plasmidique exprimant différents antigènes, la glycoprotéine rabique, la protéine d'enveloppe du virus grippal l'hémagglutinine HSV, ainsi que d'autres, ont permis de conférer une protection contre l'administration d'une charge virale [156, 233].

Une protection contre le paludisme a été également démontrée chez la souris. L'injection d'ADN codant pour la protéine de la forme circumsporozoïte du *Plasmodium yoleii*, a permis une protection chez deux tiers des souris après exposition répétée au parasite. Les souris produisent des anticorps contre la protéine parasitaire et le vaccin active également les lymphocytes T cytotoxiques.

La vaccination par ADN « nu » présente plusieurs avantages. Elle permet la synthèse de l'antigène sous une forme native, similaire aux antigènes synthétisés lors de l'infection par l'agent pathogène correspondant. L'expression durable de l'antigène permet d'éviter le recours au rappel.

L'activation des CTL-CD8 conduit à l'induction d'une immunité cellulaire. Elle permet, par ailleurs, en même temps, l'immunisation vis-à-vis de plusieurs maladies, en effectuant des mélanges complexes de séquences d'ADN.

Malgré ces avantages, l'utilisation d'ADN « nu » comme méthode vaccinale ne peut être envisagée avant que les risques potentiels n'aient été évalués à l'aide de modèles animaux. Ainsi, de nombreuses assurances

devront être prises afin de garantir l'innocuité de l'injection d'ADN étranger à des humains et de production d'anticorps anti-ADN chez les vaccinés. Un autre risque à craindre est l'éventualité d'une intégration dans le génome de l'hôte, avec risques de carcinogénèses, liés à l'activation des proto-oncogènes cellulaires et à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. Un risque théorique réside dans l'insertion de l'ADN dans la lignée germinale, qui pourrait provoquer des maladies génétiques dans les descendance.

La vaccination par ADN « nu » ouvre la voie au développement de vaccins viraux efficaces, thermostables, avec possibilité de multiples combinaisons vaccinales permettant d'alléger le calendrier de vaccination et de protéger contre différents virus contre lesquels nous ne possédons pas encore de vaccins.

Par ailleurs, les avantages des vaccins à ADN « nu » par rapport aux vaccins conventionnels sont multiples : stabilité des composants, faible coût de production, absence de risque infectieux associé au vaccin vivant atténué, ainsi que la possibilité de viser plusieurs cibles infectieuses dans une seule préparation.

GÉNIE GÉNÉTIQUE ET VACCINATIONS

Les récents progrès accomplis dans le domaine de la biologie moléculaire et de la chimie des peptides ont ouvert la voie à de multiples perspectives et ont permis une approche nouvelle de la production des vaccins.

Les gènes sont des fragments plus ou moins grands d'ADN enroulés en double hélice issus de l'enchaînement de quatre composés de sous-unités segmentaires caractéristiques : les nucléotides qui portent quatre bases : adénine (A), thymine (T), cytosine (C) et guanine (G) qui codent l'information génétique.

La disposition de ces bases dans la molécule d'ADN code l'information qui permettra l'élaboration du produit du gène, le plus souvent une protéine.

Les expériences de technologie génétique débutent obligatoirement par l'isolement dans le génome, du fragment d'ADN que l'on veut cloner par découpage enzymatique, par des enzymes dites de restrictions les « endonucléases » de l'ADN chromosomique, puis le recollage *in vitro* des fragments d'ADN grâce à des enzymes les « ligases » pour obtenir des molécules d'ADN hybrides que l'on insère dans un vecteur approprié, généralement des plasmides bactériens, en

vue de leur multiplication, permettant ainsi d'obtenir des séquences d'ADN viral en quantité importante.

On peut ensuite reproduire par ce procédé cette bactérie modifiée et obtenir des quantités importantes de gènes voulus.

Les opérations initiales de clonages moléculaires et certaines manipulations ultérieures sont effectuées dans d'autres systèmes tels que *Bacillus subtilis*, la levure : *Saccharomyces cerevisiae* et diverses cultures de cellules animales en vue de l'expression du gène puis de l'extraction du produit génique. Ces bactéries ont l'avantage par ailleurs, d'être cultivées indéfiniment dans des fermenteurs industriels, méthode particulièrement intéressante pour des molécules dont la production par les procédés classiques de synthèse chimique ou d'extraction difficile.

Des antigènes sélectionnés ont pu être reproduits directement dans l'organisme de l'hôte que l'on veut immuniser, grâce à un vecteur comme le virus de la vaccine atténuée (NYVAC), le BCG ou plus récemment le *Canary pox* [418, 415, 416].

Des virus « vaccine » chimères, exprimant différents antigènes, ont été construits et testés chez les animaux de laboratoires avec production d'anticorps neutralisants.

La technologie génétique telle qu'elle est actuellement, a, en médecine, quatre applications majeures :

- la fabrication de protéine dans un but thérapeutique ;
- l'utilisation à des fins diagnostiques et de dépistage de maladies héréditaires ;
- la production de vaccins viraux, bactériens ou parasitaires, essentiellement contre les infections qui nous laissent actuellement désarmés telles que les maladies parasitaires ;
- en recherche fondamentale, les acquisitions concernant la structure du génome et les mécanismes de la cancérogénèse.

La production d'un vaccin par génie génétique présente l'avantage de produire des vaccins extrêmement purs dont le coût devrait être plus faible et le rythme de production plus rapide que dans le cas des vaccins préparés par les procédés classiques.

La plupart des vaccins produits par génie génétique n'en sont encore qu'au stade d'études préliminaires chez l'homme. Cependant des vaccins contre l'hépatite B, produits par recombinaison génétique, soit dans une levure (*Saccharomyces cerevisiae*), soit

dans des cellules de mammifères (lignée CHO) disponibles depuis plusieurs années, ont montré leur parfaite tolérance et leur efficacité clinique et épidémiologique.

Un vaccin recombinant contre la rage préparé à partir du virus variole du canari, le *Canary pox* codant pour la glycoprotéine rabique détermine la production d'anticorps neutralisant antirabique et une protection chez les souris, les chats et les chiens [404, 407]. Ce vaccin est en cours d'étude chez des volontaires adultes. Les résultats préliminaires ont montré la bonne tolérance de ce vaccin avec antigénicité plus faible par rapport au groupe témoin ayant reçu le vaccin sur cellules diploïdes humaines.

L'application de la technique de fusion cellulaire « hybridomes » introduite par Kohler et Milstein [223, 224], a permis la mise au point de méthodes d'isolement et de caractérisation fonctionnelle d'antigènes purs. Cette technique permet d'obtenir un anticorps dirigé contre un antigène choisi sans qu'il soit nécessaire d'avoir au préalable purifié celui-ci. Elle permet aussi d'isoler un antigène présent en faible quantité dans un mélange complexe ou dans un tissu où il se trouve à faible concentration et d'analyser, de façon très précise, les antigènes microbiens les plus utiles pour la fabrication d'un vaccin, la préparation de réactifs pour le diagnostic sérologique et la mise au point de moyens thérapeutiques destinés à remplacer la sérothérapie.

Des anticorps monoclonaux ont permis l'identification et la purification d'importants antigènes parasitaires et l'on est parvenu à susciter une immunité protectrice vis-à-vis de certains parasites.

La mise au point des techniques de recombinaison génétique et la production d'anticorps monoclonaux ont permis et permettront, à l'avenir, de produire des vaccins à partir d'organismes qui ne peuvent pas être cultivés au laboratoire ou qui ne produisent que de très faibles quantités d'antigènes, l'identification des antigènes les plus immunogènes et la production de vaccins extrêmement purs.

Bibliographie

- [1] Acharya IL, Lowe CU, Thapa R, *et al.* Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1101-04.
- [2] Abdulla S, Oberholzer R, Juma O. Safety and immunogenicity of RTS, S/AS02D malaria vaccine in infants. *N Engl J Med* ; 2008.
- [3] Advisory Committee on Immunization Practices. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the ACIP. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993 ; 42 : 6 [RR-1] 1-15.
- [4] Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of varicella : recommendations of the ACIP. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007 ; 56 : [RR-04] 1-40.
- [5] Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease : recommendations of the ACIP. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997 ; 46 [RR-8] : 1-24.
- [6] Adami HO, Trichopoulos D, *et al.* Cervical cancer and the elusive male factor. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1160-1.
- [7] Adler S, Plotkin S, Gonczol L, *et al.* A canarypox-vector expressing cytomegalovirus (CMV) glycoprotein b primes for antibody responses to alive attenuated CMV vaccine (TOWNE). *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 843-6.
- [8] Aggarwal A, Chandra J, Aneja S, *et al.* Epidemic of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children. *Delhi Indian Pediatr* 1998 ; 35 : 727-32.
- [9] Alexander HE, Heidelberger M, Leidy G. The protective or curative element in type b *Haemophilus influenzae* in rabbit serum. *Yale J Biol Med* 1944 ; 16 : 425-440.
- [10] Alonso PL, Smith T, Armstrong S, *et al.* Randomised trial of efficacy of Spf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in South Tanzania. *Lancet* 1994 ; 344 : 1175-81.
- [11] Alonso PL, Smith TA, Joanna RM, *et al.* Duration of protection and age-dependence of the effect of the SPf66 malaria vaccine in african children exposed to intense transmission of *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis* 1996 ; 174 : 367-72.
- [12] Alonso PL, Sacarial J, Aponte JJ, *et al.* Efficacy of the RTSS/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young african children : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 1411-20.
- [13] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Acellular pertussis vaccine : recommendation for use as the initial series in infants and children. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 282-8.
- [14] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. immunophylaxis and the control of RSV disease. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 260-2.
- [15] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Lyme disease. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 142-7.
- [16] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 136-41.
- [17] Andersen MM, Rone T. Side effects with Japanese encephalitis vaccine. *Lancet* 1991 ; 337, 1 : 1044.

- [18] Angelakopoulos H, Hohmann EL. Pilot study of phoP/phoQ-deleted *Salmonella enterica* Serovar typhimurium expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 2135-41.
- [19] Japanese encephalitis vaccine and adverse effects among travellers. *Canada Dis Wkly Rep* 1991 ; 17 : 173-7.
- [20] Canary pox virus as a vaccine vector. *Lancet* 1992 ; 339 : 1448.
- [21] Antona D, Bussiere E, Guignon N, *et al.* La couverture vaccinale en France en 2001. *Bull Épidemiol Hebd* 2003 ; 36 : 169-71.
- [22] Antona D, Fonteneau L, Levy-Bruhl D, *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France. Résultat des enquêtes menées en milieu scolaire 2001-2004. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 6 : 45-9.
- [23] Aponte JJ, Aide P, Renom M, *et al.* Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique : a double blind randomized controlled phase I/IIb trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1523-4.
- [24] Aristegui J, Muniz J, Legordoru AP, *et al.* Newborn universal immunization against HB. Immunogenicity and reactogenicity of simultaneous administration of diphtheria, tetanus, pertussis (DPT) and OPV with hepatitis B vaccine at 0, 2, 6 month of age. *Vaccine* 1995 ; 13 : 973-7.
- [25] Arnolds WSG, Marcuse AW, Roberts J. Experience with Vi typhoid capsular polysaccharide vaccine in the United Kingdom. *J Infect Dis* 1992 ; 25 : 63-6.
- [26] Asano Y, Suga S, Yoshika WT, *et al.* Experience and reason : Twenty year follow-up of protective immunity of the Oka Strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994 ; 94 : 524-6.
- [27] Ascherio A, Zang S, Hepnan MA, *et al.* Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J* 2001 ; 344 : 327-32 ;
- [28] Aujard Y. First year of prospective surveillance network of childhood bacterial meningitis in France. Proceedings of the 4th ICAAC ; 2002 Sept. 27-30 ; San Diego, Californie, États-Unis. ICAAC : G 1462 abstract ; 2002.
- [29] Ault KA. Future II Study Group. *Lancet* 2007 ; 369 : 1861-8.
- [30] Ausiello CM, Lande R, Urban F, *et al.* Cell-mediated immune responses in four-year old children after primary immunization with acellular pertussis vaccines. *Infect Immun* 1999 ; 63 : 4064-71.
- [31] Baker DM, Nguyen JS, Smith ST. Protective efficacy of BCG vaccine against leprosy in South Malawi. *Epidemiol Infect* 1993 ; 111 : 21-5.
- [32] Barbour AG, Hayes SF. Biological of *Borrelia* species. *Microbiol Rev* 1986 ; 50 : 381-400.
- [33] Baron S, Haeghebaert S, Levy-Bruhl D, *et al.* Épidémiologie de la coqueluche en France. *Méd Mal Infect* 2001 ; 31 [Suppl.1] : 12-9.
- [34] Barrau K, Badiaga S, Brouqui P, *et al.* Dengue d'importation observée dans les centres hospitaliers universitaires du sud de la France 1994-1999. *Bull Épidemiol Hebd* 2001 ; 3 : 9-11.
- [35] Begue P. Vaccins coquelucheux acellulaires et combinaisons vaccinales. *Méd Mal Infect* 1995 ; 25 : S 1309.
- [36] Begue RE, Castellares G, Ruiz R, *et al.* Community based assessment of safety and immunogenicity of the whole cell plus recombinant B Subunit (WC/rBC) oral cholera vaccine in Peru. *Vaccine* 1995 ; 13 : 691-4.
- [37] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Surveillance de l'infection à VIH en France, 2008. (Cazein F, Pillonel J, Start Y L éd.) *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 45-46 : 434-43.
- [38] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007 [à l'attention des professionnels de santé]. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 24 : 207-13.
- [39] Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Avis du Haut conseil de la santé publique. Calendrier vaccinal 2008. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 31-32 : 271-7.
- [40] Bejon P, Lusingu J, Olotu A, *et al.* Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *N Engl J Med* 2008.
- [41] Bell BP, Margolis US. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A Infection. *Lancet* 1999 ; 354 : 341.
- [42] Belloni C, Pistorio A, Tinelli C, *et al.* Early immunisation with Hepatitis B vaccine a five-year study. *Vaccine* 2000 ; 18 : 1307-11.
- [43] Belshe RB, Anderson EL, Walsh EE. Immunogenicity of purified F glycoprotein of respiratory syncytial virus : clinical and immune responses to subsequent natural infection in children. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 1024-9.
- [44] Benatavla J, Van Damme P, Oehen S. Life long protection against hepatitis B : the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2001 ; 19 : 877-85.
- [45] Benhamou PH, Kalach N, Raymond J, *et al.* Infections gastriques à *Helicobacter Pylori* chez l'enfant. *Press Méd* 1994 ; 23 : 1703-7.
- [46] Benoist AC, Laurent E, Goulet V. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listéria monocytogènes*, méningocoque, pneumocoque, 1991-1997. *Bull Épidemiol Hebd* 1999 ; 15 : 57-9.
- [47] Berencsi G, Guylai Z, Gonsczol E, *et al.* A canarypox vector expressing cytomegalovirus (CMV) phosphoprotein 65 induces long-lasting cytotoxic T cell responses in human CMV-seronegative subjects. *J Inf Dis* 2001 ; 183 : 1171-9.
- [48] Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, *et al.* Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in United-States children. *JAMA* 1995 ; 273 : 1191-6.
- [49] Bernstein DI, Sack DA, Rothstein L, *et al.* Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 287-90.

- [50] Beytout P, Laurichesse H. Enseignement de la campagne de vaccination anti-méningococcique dans le Puy-de-Dôme. *Méd Mal Infect* 2002 ; 32 : 259-60.
- [51] Bhamarapravati N, Sutee Y. Live attenuated tetravalent Dengue vaccine. *Vaccine* 2000 ; 18 : 44-7.
- [52] Bingen E, Levy C, Varon E, *et al.* Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 ; 27 : 191-9.
- [53] Bingham PM, Galetta SL, Athreya B, Sladky J. Neurologic manifestations in children with Lyme disease. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 1053-6.
- [54] Biran-Mucignat V, Lebas F, Ducrocq S, *et al.* Infections respiratoires hivernales après la sortie de néonatalogie : épidémiologie et prévention. In : Aujard Y, Beaufrils A., Benman JL, *et al.*, ed. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris : Flammarion, Médecine-Sciences ; 2004 : 249-53.
- [55] Bisgard KM, Kao A, Leake J, *et al.* *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United-States 1994-1995 : near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. *Emerg Infect Dis* 1998 ; 4 : 229-37.
- [56] Black S, Shinefield H, Fireman B, *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in children. *Pediatr Infect Dis* 2000 ; 19 : 187-95.
- [57] Boëlle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons : incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002 ; 129 : 599-606.
- [58] Bojang KA, Obaro SK, D'Alessandro U, *et al.* An efficacy trial of the malaria vaccine SPf66 in Gambian infants-second year follow-up. *Vaccine* 1998 ; 16 : 62-7.
- [59] Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, *et al.* Efficacy of RTS/AS02 malaria vaccine against *Plasmodium Falciparum* infection in semi-immun adult men in the Gambian a randomized trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 1927-34.
- [60] Bonanni P, Colombani R, Franchi G, *et al.* Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuskany Italy. *Epidemiol Infect* 1998 ; 121 : 377-80.
- [61] Bonmarin I, Six C, Laurent E, *et al.* Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1999. Bilan de 4 années de surveillance. *Bull Épidemiol Hebd* 2001 ; 18 : 83-7.
- [62] Bonmarin I, Perrocheau A, Levy-Bruhl D. Les infections à méningocoque en France en 2001. *Bull Épidemiol Hebd* 2003 ; 5 : 29-32.
- [63] Bonmarin I, Ndiaye B, Seringe E, Levy-Bruhl. Épidémiologie de la varicelle en France. *Bull Épidemiol Hebd* 2005 ; 08 : 30-32.
- [64] Booy R, Taylor SA, Dobson SRM, *et al.* Immunogenicity and safety of PRP-T conjugate vaccine given according to the british accelerated immunization schedule. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 : 475-8.
- [65] Booy R, Hodgson S, Carpentier L, *et al.* Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate PRPT. *Lancet* 1994 ; 344 : 362-6.
- [66] Bourne N, Milligan GN, Schless MR, *et al.* DNA immunization confers protective immunity on mice challenged intravaginally with herpes simplex virus type 2. *Vaccine* 1996 ; 14 : 1230-4.
- [67] Bouyssou A, Galley A, Janier M, *et al.* Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 5-6.
- [68] Brandt WE. Development of dengue and Japanese encephalitis vaccines. *Infect Dis* 1990 ; 162 : 577-83.
- [69] Bravo LC, Maramba-Untalan CC, Lim-Ong ALT. Dengue : the global need for recognition. *Vaccines Children and Practice* 2000 ; 3 : 6-10.
- [70] Brunell PA. Live varicella vaccine. *Lancet* 1975 ; 1 : 98.
- [71] Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, *et al.* Randomized cross-over controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 2001 ; 19 : 743-45.
- [72] Burke RL. Contemporary approaches to vaccination against hrpes simplexvirus. *CurrTOP Microbiol Immunol* 1992 ; 179 : 137-58.
- [73] Cadoz M, Meric C. Vaccins contre les infections à cytomégalo virus : Perspectives. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 [Suppl. 3] : 635-8.
- [74] Cappel R, Cuyper F, Braekekeer J. Antibody and cell-mediated immunity to a DNA free herpes simplex. International Symposium on immunization. Benefit versus risk factors. In : Karger Basel S ed. : *Development Biological Standard* 1979 ; 43 : 381-385.
- [75] Capron A. Les espoirs de vaccins contre la bilharziose. *Pour la Science* 1992 ; 178 : 30.
- [76] Capron A. Schistosomiasis : fourty years war on the warm to day. *Parasitol Today* 1998 ; 14 : 379-84.
- [77] Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, *et al.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1105-12.
- [78] Centers for Disease Control and Prevention. Typhoid immunization recommendations of the ACIP. *MMWR* 1994 ; 43 [RR1] : 1-8.
- [79] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendation of the ACIP. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996 ; 46 : 1-87.
- [80] Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis vaccination use of acellular pertussis vaccines among infants and young children : recommendation of the ACIP. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997 ; 46 [RR-1] : 1-25.
- [81] Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children, United-States 1987-1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998 ; 47 : 993-8.
- [82] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella updated recommendations of the ACIP. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999 ; 48 [RR-6] : 1-5.
- [83] Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children—United States, 1987-1997. *Morb Mort Wkly Rep* 1998 ; 47 : 993-998.

- [84] Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendations. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999 ; 48 : 1007.
- [85] Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine United-States 1998-1999. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999 ; 48 [27] : 577-81.
- [86] Centers for Disease Control and Prevention. Imported dengue United-States 1996 ; *Morb Mort Wkly Rep* 1998 ; 47 : 544-7.
- [87] Centers for Disease Control and Prevention. Imported dengue Florida 1997-98. *Morb Mort Wkly Rep* 1999 ; 48 [RR-7] : 1-17.
- [88] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of Lyme disease vaccine : recommendations of the ACIP. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999 ; 48 [RR-7] : 1-25.
- [89] Centers for Disease Control and Prevention. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003 ; 52 : 868-70.
- [90] Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for safety after immunization : Vaccine Adverse Event reporting System (VAERS) United-States 1991-2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 2003 ; 52 SS-1 : 1-24.
- [91] Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008 ; 57 : 144-8.
- [92] Chan WL. Prospective immunization of mice with specific HSV-1 glycoproteins. *Immunologie* 1983 ; 49 : 343-52.
- [93] Chang MH, Chen CJ, Laim S, *et al.* Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England J Med* 1997 ; 336 : 1855-9.
- [94] Chang MW, Shau WY, Chen CJ. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000 ; 284 : 3040-2.
- [95] Chang MW, Apple MJ, Jacobson RE, *et al.* Recombinant Ospa protect dogs animal against infection and disease caused by *Borrelia burgdorferi*. *Infect immun* 1995 ; 63 : 354-9.
- [96] Chareonsook O, Foy HM, Teraratkul A, *et al.* Changing epidemiologie of dengue hemorrhagic fever in Thailand. *Epidemiol Infect* 1999 ; 12 : 161-6.
- [97] Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, *et al.* Loss of vaccine induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1121-9.
- [98] Chen HL, Cang MH, Hsu HY, *et al.* Sero-epidemiology of hepatitis B virus infection in children ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996 ; 276 : 906-8.
- [99] Chen M, Lee A, Hazell SL. Immunization against *Helicobacter* infection in a mouse *Helicobacter felis* model. *Lancet* 1992 ; 339 : 1315-23.
- [100] Christmann P, Staub-Schmidt T, Gut JP, *et al.* Situation actuelle en France de l'encéphalite à tique. *Méd Mal Infect* 1995 ; 25 : 660-4.
- [101] Claesson BA, Trollfors B, Lagergard T. Clinical and immunologic responses to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b alone or conjugated to tetanus toxoid in 18 to 23 month old children. *J Pediatr* 1988 ; 112 : 695-02.
- [102] Clemens JD, Sack DA, Harris JR, *et al.* ABO blood group and cholera : new observations on specificity of risk and modification of vaccine efficacy. *J Infect Dis* 1989 ; 159 : 770-3.
- [103] Clemens JD, Sack DA, Harris JR, *et al.* Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh : results from three-year follow-up. *Lancet* 1990 ; 355 (1) : 270-3.
- [104] Clemens JD, Keckich N, Naficy A, *et al.* Public Health considerations for the introduction of new rotavirus vaccine for infants : a case study of tetravalent rhesus rotavirus-based reassortant vaccine. *Epidemiol Rev* 1999 ; 21 : 24-42.
- [105] Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, *et al.* Post-licensure study of varicella vaccine effectiveness in a day-care setting. *Pediatr Infect Dis J* 1999 ; 18 : 1047-50.
- [106] Confavreux C, Suissa S, Sadier P, *et al.* Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 319-26.
- [107] Convit J, Samson C, Zuniga M, *et al.* Immunophrophylactic trial with *Mycobacterium leprae*/BCG vaccine against leprosy ; preliminary results. *Lancet* 1992 ; 339 : 446-50.
- [108] Cooney EL, Collier AC, Greenberg PD, *et al.* Safety and immunological response to a recombinant vaccine virus expressing HIV envelope glycoprotein. *Lancet* 1991 ; 337 : 567.
- [109] Corey L, Langenberg AG, Ashley R, *et al.* Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection : two randomized control trials. Chiron HSV vaccine study group. *JAMA* 1999 ; 282 : 331-4.
- [110] Cortesy-Theulaz IE, Hopkins S, Bachman D, *et al.* Mice are protected from *Helicobacter pylori* infection by nasal immunization with attenuated *Salmonella typhimurium phoPc* expressing urease A et B subunits. *Infect Immune* 1998 ; 66 : 581-6.
- [111] Coster TS, Killeen KP, Waldor MK, *et al.* Safety immunogenicity and efficacy of live attenuated *Vibrio cholerae* 0139 vaccine prototype. *Lancet* 1995 ; 345 : 949-52.
- [112] Coursaget P, Lebolleux D, Sournare M, *et al.* Twelve-year follow up study of hepatitis B immunization of senegalese infants. *J Hepatol* 1994 ; 21 : 250-4.
- [113] Couturier E, Michel A, Basse-Guerineau, *et al.* Surveillance de la syphilis en France métropolitaine, 2000-2002. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 3 : 8-12.
- [114] Couturier E, Letort MJ, Roque AM, *et al.* Hépatite aiguë en France en 2006, première année de surveillance par la déclaration obligatoire. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 29-30 : 253-6.

- [115] Cox I, Tataglia J, Paoletti E. Induction of cytotoxic T lymphocyte by recombinant canarypox (ALVAC) and attenuated vaccinia (NYVAC) Viruses expressing the HIV-1 envelop glycoprotein. *Virology* 1993 ; 195 : 845-50.
- [116] Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, *et al.* Non responsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typing. *Ann Inter Med* 1986 ; 105 : 356-60.
- [117] Crowcroft NS, Cutts F, Zambon MC. Respiratory syncytial virus : an underestimated cause of respiratory infection, with prospects for a vaccine. *Commun Dis Public Health* 1999 ; 2 : 234-41.
- [118] Crowfold D, Natasha L. The pros and cons of using hepatitis A vaccine to control outbreaks. *Commun Dis Public Health* 2001 ; 4 : 5-7.
- [119] Conseil supérieur d'hygiène de France. Avis du CSHPF relatif à la vaccination contre la varicelle. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 28-29 : 127-9.
- [120] Cumberland NS, Roberts C, Arnold WSG. Typhoid Vi, a less reactogenic vaccine. *J Int Med Res* 1992 ; 20 : 247-53.
- [121] Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, *et al.* Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia : randomised, double-blind, placebo-control trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 1139-46.
- [122] Danis M. Paludisme d'importation en France, Rapport adressé à la Direction Générale de la santé. *Quotidien du Médecin* 2003 ; 7251 : 8.
- [123] Daum RS, Zenko CE, Given GZ, *et al.* Absence of a significant interaction between a *Haemophilus influenzae* conjugate vaccine combined with a diphtheria toxoid and cellular pertussis vaccine in the same syringe and inactivated polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 710-17.
- [124] Davilla G, Peluso F, Picciotto L, *et al.* Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life. Follow-up at 5 and 10 years. *Vaccine* 1996 ; 14 : 1503-5.
- [125] Davilla G, Fellicia mg, Peluso F, *et al.* Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma derived or HBV DNA recombinant vaccines. *Res Virol* 1997 ; 148 : 109-14.
- [126] Decker MD, Edwards KM. The multicenters acellular pertussis trial an over view. *J Infect Dis* 1996 ; 174 : 5270-5.
- [127] Decker MD, Edwards KM, Steinoff MC, *et al.* Comparison of thirteen acellular pertussis vaccines adverse reactions. Overview and serologic response. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 548-57.
- [128] Dennehy PH, Rodgers GC, Ward RC, *et al.* Comparative evaluation of Reactogenicity and Immunogenicity of two dosages of oral tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15 : 1012-8.
- [129] Desguerre I, Ponsot G. Vaccination contre l'hépatite B et manifestation neurologique chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2001 ; 8 [Suppl. 2] : 325-6.
- [130] De Stefano F, Verstraeten T, Jacksin LA, *et al.* Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 504-9.
- [131] Dipetrillo MD, Tibettes T, Kleanthous H, *et al.* Safety and Immunogenicity phoP/phoQ-deleted *Salmonella typhi* expressing *Helicobacter pylori* urease in adult volunteers. *Vaccine* 1999 ; 18 : 449-59.
- [132] Direction générale de la santé. Avis du Comité technique des vaccinations et de la section des maladies transmissibles du CSHPF concernant la vaccination contre l'hépatite B. [Séance des 17 et 23 juin 1998]. *Bull Épidemiol Hebd* 1998 ; 31 : 133-4.
- [133] Direction Générale de la santé. Prophylaxie des infections invasives à méningocoques. *Bull Épidemiol Hebd* 2002 ; 39 : 189-95.
- [134] Donahue J, Choo P, Manson J, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Inter Med* 1995 ; 155 : 1605-9.
- [135] Duffy PE. A novel malaria protein, PFS28, and PFS25 are genetically linked and synergistic as *Falciparum malaria* transmission-blocking vaccines. *Infect Immun* 1997 ; 65 : 1109-13.
- [136] Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick born encephalitis. *Clin Inf Dis* 1999 ; 28 : 882-90.
- [137] Dupont C, Kalach N, Raymond J. Infection des enfants par *Helicobacter pylori*. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 1437-41.
- [138] Ecevit Z, Buyukpamukcu M, Kanra G, *et al.* OKA strain live varicella vaccine in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15 : 169-72.
- [139] Edwards KM, Meade BD, Decker MD, *et al.* Comparison of thirteen acellular pertussis vaccines. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 548-57.
- [140] Ellis RW. Varicella vaccine. *Vaccine* 1995 ; 13 : 1387-8.
- [141] Engels EA, Falagas ME, Lau J, Benni H. Typhoid fever vaccines : a meta-analysis of study on efficacy and toxicity. *Br Med J* 1998 ; 316 : 110-6.
- [142] Epstein MA, Randle BJ, Finerty S, Kirk Wood JK. Not all potency neutralizing vaccine induced antibodies to Epstein-Barr virus ensure protection of susceptible experimental animals. *Clin Exp Immunol* 1986 ; 63 : 485-90.
- [143] Ernst JD. Toward the development of antibacterial vaccines : Report of a symposium and workshop. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1295-302.
- [144] Eskola J, Olander RM, Hovi T, *et al.* Randomized trial of the effect of co-administration with acellular DTP vaccine on Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate. *Lancet* 1996 ; 348 : 1688-92.
- [145] Eskola J, Antilla M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis* 1999 ; 18 : 187-95.
- [146] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, *et al.* Finnish otitis media study group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 403-9.
- [147] Eskola J, Peltola H, Kayhty H *et al.* Finish efficacy trials with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Infect Dis* 1992 ; 1 : S 137-8.

- [148] European Consensus Group On Hepatitis B Immunity. Are booster immunization needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000 ; 355 : 561-5.
- [149] Faustini A, Franco E, Sangalli M, *et al.* Persistence of anti-HBs 5 years after the introduction of routine infant and adolescent vaccination in Italy. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2812-8.
- [150] Feder HM, Beran J, van Høcke C. Immunogenicity of a recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A vaccine against Lyme Disease in children. *J Pediatr* 1999 ; 135 : 575-9.
- [151] Fernandez JM. Estudio comparativo de la reaccion de Mitsuda con las reacciones tuberculinas. *Rev Arg Dermat* 1939 ; 23 : 425.
- [152] Fine PE, Ponnighaus JM, Maine N. Protective efficacy of BCG against leprosy in Northern Malawi. *Lancet* 1986 ; 2 : 499-502.
- [153] Floret D. Dernières données de l'Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant. In : Journée *La vaccination au cœur de la santé publique*. Paris : Cahiers d'abstract du Medec ; 2004.
- [154] Floret D. La varicelle : maladie bénigne ? *Référence varicelle* 2003 ; 1 : 3-5.
- [155] Fremuth F, Vahret A, Gouarin S, *et al.* Vaccin anti-virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 [Suppl. 3] : 650-54.
- [156] Frynan EF, Webster RG, Fuller DA, *et al.* DNA vaccines, a novel approach to immunization. *Int J Immunopharmacol* 1995 ; 17 : 79-83.
- [157] Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis : the relation of age incidence to the bacterial power of blood against the causal organism. *J Immunol* 1933 ; 24 : 273-84.
- [158] Gaillat J. Épidémiologie des infections systémiques à *Streptococcus pneumoniae*. *Presse Méd* 1998 ; 27 [Suppl. 1] : 9-16.
- [159] Gaudelus J, Guiso N, Reinert P. Les vaccins coquelucheux : composition, tolérance, immunogénicité, efficacité, justification du calendrier vaccinal. *Méd Mal Infect* 2001 ; 31 [Suppl. 1] : 86-7.
- [160] Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Levy-Bruhl D, et les bactériologistes du réseau Epibac. Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002. *Bull Épidémiol Hebd* 2004 ; 34 : 2004.
- [161] Gershon AA, Larussa PS. Varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis j* 1998 ; 17 : 248-9.
- [162] Gershon AA. Varicellavaccine : rare serious problems but the benefits still outweigh the risks. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 945-7.
- [163] Gilk CF. Protein conjugate pneumococcal vaccine (After new opportunities for high individuals risk but till lack robust evidence). *Br Med J* 2002 ; 324 : 750-1.
- [164] Girard M. Vaccinations : actualités et perspectives. *Insert* 1999 ; 313 : 17.
- [165] Girard M. The challenge of HIV vaccine. *Vaccine* 1991 ; 9 : 781-3.
- [166] Goilav C, Zukerman J, Lafrenz M, *et al.* Persistence of antibodies after inactivated hepatitis A vaccine in a comparative study. *J Infect Dis* 1997 ; 34 : 158.
- [167] Gonczol E, Berencsi K, Pincus S, *et al.* Preclinical evaluation of an ALVAC (Canarypox) human cytomegalovirus glycoprotein B vaccine candidate. *Vaccine* 1995 ; 13 : 1080-5.
- [168] Gotschlich E. Development of a gonorrhoea vaccine : prospects strategies and tactics. *Bull World Health Organ* 1984 ; 62 : 671-80.
- [169] Gotuzzo E, Butron B, Seas C, *et al.* Safety immunogenicity and excretion pattern of single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in Peruvian adults of higher and low socio-economic levels. *Infect Immun* 1993 ; 61 : 3394-7.
- [170] Gout O, Lyon-Caen O. Sclérose en plaques et vaccination contre le virus de l'hépatite B. *Rev Neurol* 1998 ; 154 : 205-7.
- [171] Grayston JT, Wang SP. The potential for vaccine against infection of the genital tract with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Trans Dis* 1978 ; 5 : 73-77.
- [172] 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.
- [173] Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, *et al.* Immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis j* 2000 ; 19 : 1135-40.
- [174] Greenberg DP, Wong VK, Partridge S, *et al.* Safety and Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-toxoids-acellular-pertussis-hepatitis B vaccine administered at two, four and six months of age compared with monovalent hepatitis B vaccine administered at birth, one month and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 769-76.
- [175] Grighead JE. Report of a workshop : Disease accentuation after immunization with inactivated microbial vaccines. *J Infect Dis* 1975 ; 131 : 749-54.
- [176] Guess HA, Brugthon DD, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986 ; 78 : 723-27.
- [177] *Guide des Vaccinations* 2008. Paris : Inpes ; 2008.
- [178] Gustafson L, Hallander HO, Olin P, *et al.* A controlled trial of two-components acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 341-55.
- [179] Guy B, Hessler C, Fourage S, *et al.* Systemic immunization with urease protects mice against *Helicobacter pylori* infection. *Vaccine* 1998 ; 16 : 850-6.
- [180] Halsey NA, Duclos P, Van Damme P, Margolis H. Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1999 ; 18 : 23-4.
- [181] Handman E. Leishmaniasis : Current status of vaccine development. *Clin Microb Rev* 2001 ; 14 : 229-43.

- [182] Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, *et al.* The incidence of zona after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1545-50.
- [183] Harper DM, Franco EL, Wheeler C *et al.* Efficacy of a bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : a randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 1757-65.
- [184] Harro CD, Pang YY, Roden RB, *et al.* Safety and Immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus like particle vaccine. *J Nat Cancer Inst* 2001 ; 93 : 284-92.
- [185] Hayasaka D, Goto A, Yoshii K, *et al.* Evaluation of european tick-born encephalitis virus vaccine against recent Siberian and Far-Eastern subtypes strains. *Vaccine* 2001 ; 19 : 4774-9.
- [186] Heard I. Cervical disease and cancer in HIV positive women. Recommendations for screening and diagnosis. *Med Wieku Rozwoj* 2003 ; 7 : 479-85.
- [187] Hedneström MV, Heberle U, Theobald K. Vaccination against tick-born encephalitis (TBE) : influence of simultaneous application of TBE immunoglobulin on sero-conversion and rate of adverse events. *Vaccine* 1995 ; 13 : 759-62.
- [188] Herida M, Sednaoui P, Laurent E, *et al.* Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : données du réseau national des gonocoques (Rénago). *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 15 : 57-59.
- [189] Herida M. Enquête nationale auprès des conseils généraux sur les infections à gonocoques diagnostiquées en France métropolitaine, 2001 et 2002. *Bull Épidemiol Hebd* 2004 ; 15 : 60.
- [190] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study. *Neurology* 2004 ; 63 : 838-42.
- [191] Heynman V, Erramouspe J. Conjugate heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 : 1403-13.
- [192] Ho M, Siwansirikul S, Dowling JN, *et al.* The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1975 ; 1 : 293 : 1109-12.
- [193] Hoffman SL, Doolan DL, Sedegah M, *et al.* Strategy for the development of a pre-erythrocytic plasmodium falciparum DNA vaccine for human use. *Vaccine* 1997 ; 15 : 842-5.
- [194] Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster : a long term study and a new hypothesis. *Proc Roy Soc Med* 1965 ; 58 : 1-12.
- [195] Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, *et al.* Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1312-7.
- [196] Hughes P, Larussa P, Pearse JM, *et al.* Transmission of varicella-zoster virus from a vaccinee with leukemia demonstrated by polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 92-5.
- [197] International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Humans* 1994 ; 61 : 1-241.
- [198] Irwin DJ, Millership P. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. *Commun Dis Public Health* 1999 ; 2 (3) : 184-7.
- [199] International Symposium on Pertussis Vaccine Trials ; 1995 Oct. 30-Nov. 1 ; Italy, Rome. Rome : Istituto Superiore di Sanità ; 1995.
- [200] Izawa T, Ihara T, Hattori A, *et al.* Application of live varicella vaccine with acute leukemia or other malignancies. *Pediatrics* 1997 ; 60 : 805-19.
- [201] Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a children center. *JAMA* 1997 ; 278 : 1495-9.
- [202] Jadavit T, Biggar W.D, Gold R, *et al.* Sequelae of acute bacterial meningitis in children treated for seven days. *Pediatrics* 1986 ; 78 : 21-4.
- [203] Jertborn M, Ahren C, Holmgren J, Svennerholm AM. Safety and Immunogenicity of an oral, inactivated enterotoxinogenic *Escherichia coli* vaccine. *Vaccine* 1998 ; 16 : 255-60.
- [204] Joensuu J, Koskenniemi I, Vesikari T. Prolonged efficacy of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 427- 9.
- [205] Jonas C. Group C meningococcal vaccine trial : Safety, Immunogenicity and parents views of participation. *Pediatr Nurs* 2001 ; 13 : 23-36.
- [206] Jones RJ. Recent developments toward a syphilis vaccine. In : Robert S, ed. New trends and developments in vaccines ; 1976 Oct. 18-19 ; Brussels, New York ; 1976.
- [207] Jones IG, Tyrell H, Hill A, *et al.* Randomised controlled trial of combined diphtheria, tetanus, whole cell pertussis vaccine administered in the same syringe and separately with *Haemophilus influenzae* type b vaccine at two, three and four months of age. *Vaccine* 1998 ; 16 : 109-13.
- [208] Jonsdottir KE, Hansen H, Gudbjornsdottir H, *et al.* Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* b (Hib) disease in Iceland from 1974 and impact of vaccination program launched in 1989. *Act Med Resp* 1994 ; 53 [Suppl. 2] : 619-21.
- [209] Johnson CE, Stancio T, Fattlar D, *et al.* A long-term prospective study of varicella vaccine in a healthy children. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 761-6.
- [210] Kaizer R. The clinical and epidemiological profile of tick born encephalitis in southern Germany 1994-1998. A prospective study of 656 patients. *Brain* 1999 ; 122 : 2067-78.
- [211] Kane M. Status of hepatitis B immunization programme in 1998. *Vaccine* 1998 ; 16 : S104-S8.
- [212] Karron RA, Wright PF, Crowe E, *et al.* Evaluation of two live, cold-passaged temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccine in chimpanzees and in human adults, infants and children. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 1428-36.

- [213] Kaplan J, Catlin F, Weaver T, *et al.* Onset in hearing loss in children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1984 ; 73 : 575-8.
- [214] Kaura G, Yalcin S, Ceyhan M, Kurdakok K. Clinical trial to evaluate immunogenicity and safety of inactivated hepatitis A vaccination strating at 2 month old children. *Turk J Pediatr* 2000 ; 42 : 105-108.
- [215] Käyhty H, Peltola H, Karankov V, *et al.* The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1983 ; 147 : 1100.
- [216] Käyhty H, Escola J, Peltola H, *et al.* High antibody responses to booster doses of either *Haemophilus influenzae* capsular polysaccharide or conjugate vaccine after primary immunization with conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1992 ; 155 [Suppl. 1] : S165-S6.
- [217] Keddy KH, Klugman KP, Hansford CF, *et al.* Persistence of antibodies to the *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine in South African school children ten years after immunization. *Vaccine* 1999 ; 17 : 110-3.
- [218] Khan P. Possibly, a vaccine against herpes but for women only. (IAVI) report. IAVI 2001 ; 15.
- [219] Kinoy L, Nozaki C., Nakatak H, *et al.* Immunogenicity of herpes simplex virus glycoprotein gB-1 related protein produced in yeast. *Vaccine* 1989 ; 7 : 155-60.
- [220] Kitaoka M. Host reactions following vaccination against Japanese encephalitis with special reference to neurological complications. In: Mc Dhammon W, Kitaoka M, Downs WG, eds. *Immunization for Japanese encephalitis*. Amsterdam : Excempta Medica 1972 ; 275 : 285-7.
- [221] Klugman KP, Koornhof HJ, Robbins JB, Lecam N. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine* 1996 ; 14 : 435-8.
- [222] Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, *et al.* A trial of 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and without HIV infection. *N Engl J Med* 2003 ; 14 : 1341-8.
- [223] Kohler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975, 256 : 495.
- [224] Kohler G, Milstein C. Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion. *Eur J Immunol* 1976, 6 : 511-9.
- [225] Kollaritsh H, Cryz SJ, Lang AB *et al.* Local and systemic immune responses to combined *Vibrio cholerae* CVD103-HgR and *Salmonella typhi* TY21a live oral vaccines after primary immunization and reimmunization. *Vaccine* 2000 ; 18 : 3031-9.
- [226] Kotlof KL, Wasserman SS, O'donnel S, *et al.* Safety and immunogenicity in North Americans of a single dose of live oral cholera vaccine CVD103-HgR : results of a randomised placebo-cotrolled double-blind cross over trial. *Infect Immun* 1992 ; 60 : 4430-32.
- [227] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, *et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1645-51.
- [228] Krakowka S, Ringer SS, Eaton K, *et al.* Manifestation of the local gastro-immune response in gnotobiotic piglets infected with *Helicobacter pylori*. *Immunol Pathol* 1996 ; 52 : 159-63.
- [229] Kramarz P, France E, Destefano F, *et al.* Population based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001 ; 201 : 410-6.
- [230] Krause PR, Klinman DM. Varicella vaccination evidence for frequent reactivation of the vaccine strain in healthy children. *Nat Med* 2000 ; 6 : 451-4.
- [231] Krause PR, Strass SL. Herpes virus vaccines development controvercies and application. *Infect Dis Clin North Am* 1999 ; 13 : 61-81.
- [232] Kress C, Buclin T, Cosma M, *et al.* Safety of oral immunisation with recombinant urease in patients with *H. pylori* infection. *Lancet* 1996 ; 347 : 1630-1.
- [233] Krishnan S, Haensler J, Meulen P. Paving the way toward DNA vaccines. *Nature Med* 1995 ; 1 : 521-2
- [234] Krugman S. Viral hepatitis type b (MS 2 strain). Studies on active immunization. *JAMA* 1971, 217 : 41.
- [235] Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, *et al.* OKA/Merck varicella vaccine in healthy children, final report of a 2 years efficacy study and 7 years follow up studies. *Vaccine* 1991 ; 9 : 643-7.
- [236] Lagos R, Kotloff K, Offenbach A, *et al.* Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parental combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyélitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two, four and six-month-old chilian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 294-304.
- [237] Lawrence R, Gershon AA, Holzman R, Steinberg SP. The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukemia. *N Engl J Med* 1988, 318 : 543-8.
- [238] Le TP, Coonan K M, Hedstrom RC, *et al.* Safety, tolerability and humoral immune responses after intramuscular administration of a malaria DNA vaccine to healthy adult volunteers. *Vaccine* 2000 ; 18 : 1893-1901.
- [239] Lee CL, Ko YC. hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Pediatrics*. 1997 ; 99 : 351-3.
- [240] Lee CY, Thippawong J, Huang LM, *et al.* An evaluation of the safety and Immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DtaP) when combined with *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 25-30.
- [241] Legros F, Arnaud A, El Mimouni B. Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques 2001-2004. *Bull Épidemiol Hebd* 2006, 32 : 235-6 et BEH 2009, 23-24 : 237-51.
- [242] Lepoutre A, Georges S, Varon E, *et al.* Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques en France. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 5 : 32-9.

- [243] Levin MJ. Treatment and prevention options for respiratory syncytial virus infections. *J Pediatr* 1994 ; 124 : S22-27.
- [244] Levrat V, Floret D. Caractéristiques cliniques des varicelles hospitalisées en réanimation pédiatrique de 1998 à 2001 en France. *Bull Épidemiol Hebd* 2003 ; 9 : 51-52.
- [245] Levy-Bruhl D, Rebierre I, Desenclos JC, Drucker J. Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *Bull Épidemiol Hebd* 1999 ; 9 : 335.
- [246] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Vaccination contre le virus de l'hépatite B : résumé des débats de la Communiqué de presse de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008.
- [247] Lhoste-Votte MN, Adjemian A, Lienard M, *et al.* Leptospiroses professionnelles : deux études de la mutualité sociale agricole. Colloque INMA, Tours 4-5 octobre 1999.
- [248] Liao SS, Li-RC, Li-H, *et al.* Long term efficacy of plasma derived hepatitis B vaccination : a 15 years follow-up study among chinese children. *Vaccine* 1999 ; 17 : 2661-6.
- [249] Lieberman JM, Chiu SS, Wong UK, *et al.* Safety and Immunogenicity of a serogroupe A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children : a randomised controlled trial. *JAMA* 1996 ; 275 : 1499-503.
- [250] Lin FY, Ho VA, Khiem HB, *et al.* The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate b vaccine in two-to-five year old children. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1263-9.
- [251] Linares AC, Gabbay YB, Maskarenhas JPD, *et al.* Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent Rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belem, Brazil. *Bull World Health Organ* 1996 ; 74 : 491-500.
- [252] Linnen J. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus : a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996 ; 27 : 505-8.
- [253] Livartowski A, Guyot C, Dabernat H, *et al.* Épidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae* type b dans deux départements français. *Bull Épidemiol Hebd* 1988 ; 29 : 113-5.
- [254] Lobet Y. Development of a vaccine against lyme disease. *Med Mal Infect* 1998 ; 28 : 390-2.
- [255] Lobo CA, Dhar R, Kumar N. Immunization of mice with DNA-based Pfc25 elicits potent malaria transmission-blocking antibodies. *Infect Immun* 1999 ; 67 : 1688-93.
- [256] Losonsky GA, Rennels MB, Kapikian AZ, *et al.* Safety, infectivity, transmissibility and immunogenicity of rhesus rotavirus vaccine (MMU 18006) in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1986 ; 5 : 25-9.
- [257] Lowy D, Frazer IH. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monog* 2003 ; 111 : 16.
- [258] Lyon G, Evrard P. *Méningites en neuropédiatrie*. Paris : Masson ; 2000.
- [259] Malloux M, Lambert R, Chenu M. Résultats de la vaccination Humaine contre la leptospirose-ictéro-hémorragique de la région parisienne. *Bull Acad Nat Med* 1982 ; 166 : 1151-60.
- [260] Macias M, Lopez P, Velasquez FR. The Rota vaccine RIX 4414 (Rotarix) is not associated with intussusception in one year old. Proceedings of the 45th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy ; 2005 December 16-19 ; [abstract] G-841 : 241.
- [261] Mc Mahon BJ, Beller M, Williams J, *et al.* A programme to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 ; 150 : 733-9.
- [262] Maiwald H, Jilg W, Boek HL, *et al.* Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997 ; 15 : 346-48.
- [263] Mallet E, Delalande D, Marguet C. Évaluation des complications de la varicelle à partir d'une enquête hospitalière rétrospective menée dans un service de pédiatrie pendant 16 ans en France. *Référence Varicelle* 2003 ; 1 : 25-28.
- [264] Mandic A, Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer : a dream or the future. *Ann Oncology* 2004 ; 15 : 197-200.
- [265] Marshall BJ. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 ; 1 : 1273-5.
- [266] Marchou B, Exler JL, Bourderieux C, *et al.* A three week hepatitis B vaccination schedule provides rapid and persistent protective immunity : A multicenter, randomized trial comparing accelerated and classic vaccination schedules. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 258-60.
- [267] Marsauto LS, West DJ, Chan I, *et al.* A two-dose hepatitis B vaccine regimen proof of priming and memory responses in young adults. *Vaccine* 1998 ; 16 (6) : 624-9.
- [268] Martin CJ, Maide N, Stuart JM. The United-Kingdom meningococcal carriage. *Lancet* 2002 ; 359 : 1829-30.
- [269] Maupas P, Coursaget P, Goudeau A, Drucker J. Immunization against hepatitis B in man. *Lancet* 1976, 1 : 1367-70.
- [270] Maynard JE, Kane MA, Alter MJ, Hadler SC. Control of hepatitis B by immunization global perspectives. In : Zuckerman AJ, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New-York : Alan R Liss ; 1988. p. 96-969.
- [271] Maynard JE, Kane MA, Hadler SC. Global control of hepatitis B through vaccination role of hepatitis vaccine in the EPI. *Rev Infect Dis* 1989 ; 11 : 8574-78.
- [272] Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, *et al.* Immunogenicity and impact on nasopharynx carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 1569-76.
- [273] Meffre C, Lestrat Y, Delarocque-Astagneau *et al.* Prévalence des hépatite B et C en France en 2004. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, mars 2007.

- [274] Melliez H, Boelle PV, Baron S et al. Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France. *Bull Épidemiol Hebd* 2005 ; 35 : 175-6.
- [275] Melnick JL. Virus And host factors in cytomegalovirus infections. Transplantation and clinical Immunology. *Exacompta Medica* 1980 ; XII : 3.
- [276] Meurice F, De Bouvet JL, Vandervoord D, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated vaccine (OKA/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996 ; 174 [Suppl 3] : S324-9.
- [277] Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO. Varicella mortality : trends before vaccine licensure in the United-States 1970-1974. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 383-90.
- [278] Michetti P, Corthezy-Theulaz I, Darwin C, et al. Immunization of BALB/c mice against *H. felis* infection with *H. pylori* urease. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 1002-11.
- [279] Mikaleoff Y, Garidade G, Assi S, et al. KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007 ; 130 : 1105-10.
- [280] Mikaleoff y., Garidade G, Assi S, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 ; 16 : 1176-82.
- [281] Milne A, Hopkirk N, Moyes CD. Hepatitis B vaccination in children : persistence of immunity at 9 years. *J Med Virol* 1994 ; 44 : 113-4.
- [282] Mœhle-Boetani JC, Ajello J, Breneman E, et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus* type b vaccine *Pediatr Infect Dis* 1993 ; 12 : 589-93.
- [283] Morgan AJ. Epstein-Barr virus vaccines. *Vaccine* 1992 ; 10 : 563-71.
- [284] Moss B, Flexner C. Vaccinia virus expressing vectors. *Ann Rev Immunol* 1987 ; 5 : 305-25.
- [285] Moulin F, Marc E, Lorrot M, et al. Hospitalisation pour gastro-entérites aiguës communautaires à rotavirus Chez l'enfant de 1997 à 2000 à Paris. *Bull Épidemiol Hebd* 2001 ; 48 : 217-9.
- [286] Mühleman K, Alexander ER, Pepe M, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease and epiglottitis among Swiss children from 1980 to 1993 : evidence for herd immunity among older age groups. *Scand J Infect Dis* 1996 ; 28 : 265-8.
- [287] Mulkahy DL, Kamath KR, Da Sylva LM, et al. A two-part study of the etiological role of rotavirus in intussusception. *J Med Virol* 1982 ; 9 : 51-55.
- [288] Murphy TP, Gargiullo M, Massoudi M, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 564-72.
- [289] Nadelman N, Wormser G. Lyme borelliosis. *Lancet* 1998 ; 352 : 557-65.
- [290] Naismith RT, Cross AH. Does the hepatitis B vaccine cause multiple sclerosis ? *Neurology* 2004 ; 63 : 772-773.
- [291] Neiminenn T, Kaythy H, Virolainen A, Eskola J. Circulating antibody secreting cell response to parental pneumococcal vaccine as an indicator of salivary IgA antibody response. *Vaccine* 1998 ; 16 : 313-9.
- [292] Neurath AR, Kent SBH, Parker K, et al. Antibodies to a synthetic peptide from the Pre-S 120-145 region of the hepatitis B envelope are virus-neutralizing. *Vaccine* 1986 ; 4 : 35-37.
- [293] Noordeen SK, Sansarricq H. Immunization against leprosy, progress and prospects. *Bull World Health Organ* 1984, 62 : 1.
- [294] Ohrr U, Tandan JB, Sohn YM et al. Effect of a single dose of SA 14-14-2 vaccine 1 year after immunization in Nepalese children with japanese encephalitis : a case control study. *Lancet* 2005 ; 366 : 1335-7.
- [295] Ohtaki E, Murakami Y, Komori H. Acute disseminated encephalomyelitis after Japanese B encephalitis vaccination. *Pediatr Neurol* 1992 ; 8 : 137-9.
- [296] Olin P, Storsaeter P, Romamis V. The efficacy of acellular pertussis vaccine [letter]. *JAMA* 1989 ; 261 : 560.
- [297] Olin P, Hallander HO. Marked decline in pertussis followed reintroduction of pertussis vaccination in Sweden. *Eurosurveillance* 1999 ; 4 : 129-9.
- [298] Olivier C, Begue P, Cohen R, Floret D. Méningites à pneumocoque de l'enfant. Résultat d'une enquête nationale 1993-1995. *Bull Épidemiol Hebd* 2000 ; 16 : 67-69.
- [299] Organisation mondiale de la santé. Vaccin inactivé contre le virus de l'encéphalite japonaise. *Relev Épidemiol Hebd* 1994 ; 69 : 113-20.
- [300] Organisation mondiale de la santé. Vaccins anticholériques [Note d'information de l'OMS]. *Relev Épidemiol Hebd* 2001 ; 76 : 117-24.
- [301] Organisation mondiale de la santé. Programme élargi de vaccination. Manque de preuves de l'existence d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et la SEP. *Relev Épidemiol Hebd* 1997 ; 72 : 149-56.
- [302] Organisation mondiale de la santé. Flambées d'encéphalites à tiques, probablement transmise par le lait. *Relev Épidemiol Hebd* 1994 ; 19 : 140-1.
- [303] Organisation mondiale de la santé. Dengue et dengue hémorragique. *Relev Épidemiol Hebd* 1993 : 68-357.
- [304] Organisation mondiale de la santé. Dengue et dengue hémorragique dans les Amériques. *Relev Épidemiol Hebd* 1996 ; 17 : 122-3.
- [305] Organisation mondiale de la santé. La situation de la lèpre dans le monde, septembre 1999. *Relev Épidemiol Hebd* 1999 ; 74 : 313-20.
- [306] Organisation mondiale de la santé. Nouveaux développements dans la mise au point de vaccins contre les infections à *E. coli* enterotoxinogène (ETEC) et entéro-hémorragique (EHEC) ; part III. *Relev Épidemiol Hebd* 1999 ; 20 : 160-2.
- [307] Organisation mondiale de la santé. Mesures recommandées par l'OMS à l'intention des voyageurs provenant de zones touchées par le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). *Relev Épidemiol Hebd* 2003 ; 78 : 97- 102.

- [308] Organisation mondiale de la santé. Vaccins antirotavirus [notes d'information de l'OMS]. *Relev Épidemiol Hebd* 2007 ; 32 : 285-96.
- [308 b] Organisation mondiale de la santé. Réseaux mondiaux de surveillance de la gastro-entérite à rotavirus, 2001-2008. *Relev Épidemiol Hebd* 2008 ; 83 : 421-8.
- [309] Onusida. *Connaître son épidémie*. Rapport annuel de l'Onusida 2007.
- [310] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, *et al*. A vaccine to prevent herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults. *N Eng J Med* 2005 ; 352 : 2271-84.
- [311] Paavonen J, Jenkis D, Bosch FX. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young woman : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 2161-70.
- [312] Palefsky J. Human papillomavirus And anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008 ; 5 (2) : 78-85.
- [313] Palefsky J. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol* 2003 ; 15 : 382-8.
- [314] Paradisio PR, Hilderh SW, Hogerman DA, *et al*. Safety and Immunogenicity of a subunit respiratory syncytial virus vaccine in children 24 to 48 months old. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; 13 : 791-8.
- [315] Parent du Châtelet I, Perrocheau A, Taha MK. Les infections invasives à méningocoques en France en 2004. *Bull Épidemiol Hebd* 2006 ; 10 : 74-6.
- [316] Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, *et al*. Les infections invasives à méningocoques en France en 2007. *Bull Épidemiol Hebd* 2008 ; 51-52 : 498-502.
- [317] Parenti DL, Gillet M, Seenewald E. Correlate of protection for lyme disease (LD) using Lymérix®, recombinant adjuvanted, *Borrelia burgdorferi* outer surface lipoprotéine A (L-OspA) vaccine [Abstract]. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 1053.
- [318] Patarroyo G, Franco L, Amador R, *et al*. Study of the safety and immunogenicity of the synthetic malaria SPf66 vaccine in children 1-14 years. *Vaccine* 1992 ; 10 : 175-8.
- [319] Peltola H, Käyhty H, Sivonen A, Mäkelä PH. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children, a double-blind field study of 100 000 vaccines 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1977 ; 60 : 730-7.
- [320] Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, *et al*. Prevention of travellers diarrhoea by oral b subunit whole cell cholera vaccine. *Lancet* 1991 ; 338 : 1285-9.
- [321] Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 1992 ; 340 : 592-95.
- [322] Peltola H. World wide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21th century. Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microb Rev* 2000 ; 13 : 302-17.
- [323] Perez-Schael I, Gutinas MJ, Perez M, *et al*. Efficacy of the rhesus rotavirus Based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1181-7.
- [324] Perrocheau A, Bonmarin I, Levy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France en 2002. *Bull Épidemiol Hebd* 2003 ; 43 : 209-12.
- [325] Peters TR, Edwards KM. The pneumococcal protein conjugate vaccines. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 416-20.
- [326] Philippe MT, Lobet Y, Böhm RP, *et al*. Safety and Immunogenicity of recombinant outer surface protein A (OspA) vaccine formulations in the rhesus monkey. *J Spirochetal Tick Borne Dis* 1996 ; 3 : 1-13.
- [327] Piazza M, Safary A, Vegnent E, *et al*. Safety and Immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants : a candidate for inclusion in the childhood vaccination programme. *Vaccine* 1999 ; 17 : 585-8.
- [328] Pichichero ME, Passador S. Administration of combined diphtheria toxoids and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 1998 ; 2 : 1378-84.
- [329] Pichichero ME, Voloshen T, Zaja C, *et al*. Avidity maturation of antibody to *Haemophilus influenzae* type b (Hib) after immunization with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-Hib-hepatitis B combined vaccine in infants. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 1390-3.
- [330] Plesner AM, Arlien-Søborg P, Herming M. Neurological complications and Japanese encephalitis vaccination. *Lancet* 1996 ; 348 : 202-3.
- [331] Plotkin SA. Vaccination against cytomegalovirus. Transplantation and Clinical Immunology. *Excerpta Medica* 1980 ; XII : 77-91.
- [332] Plotkin SA, Star SE, Friedman HM, *et al*. Effect of Towne live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant : A controlled trial. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 525-31.
- [333] Plotkin SA, Higgins R, Kurtz JB. Multicenter trial of Towne strain attenuated virus vaccine in seronegative renal transplant recipients. *Transplantation* 1994 ; 58 : 1176.
- [334] Plotkin SA, Cadoz M, Meignier B, *et al*. The safety and use of canarypox vectorial vaccines. *Dev Biol Stand* 1995 ; 84 : 165-70.
- [335] Plotkin SA. Vaccination against cytomegalovirus : the changing demon. *Pediatr Infect Dis J* 1999 ; 18 : 313-26.
- [336] Plotnicky-Gilquin H, Huss T, Aubry JP, *et al*. Absence of lung immunopathology following respiratory syncytial virus (RSV) challenge in mice immunized with a recombinant RSV, G protein fragment. *Virology* 1999 ; 258 : 128-40.

- [337] Poland JD, Crupp CB, Craven RB, *et al.* Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in US inhabitants. *J Infect Dis* 1990 ; 161 : 878-82.
- [338] Ponnighaus JM, Fine P, Sterne J, *et al.* Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. *Lancet* 1992 ; 339 : 636-9.
- [339] Poolman J, Kaufhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2280-5.
- [340] Prieur E, Gilbert SC, Schneider J, *et al.* *Plasmodium falciparum* candidate vaccine based on a six-antigen polypeptide encoded by recombinant poxviruses. *Proc Nat Acad Sci* 2004 ; 401 : 290-5.
- [341] Prober CG, Sullender WM. Advances in prevention of respiratory syncytial virus infections. *J Pediatr* 1999 ; 135 : 546-58.
- [342] Prophylaxie des infections invasives à méningococque : DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002 modifiant la circulaire DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001. *Bull Épidémiol Hebd* 2002 ; 189 : 94.
- [343] Pouliquen P, Catilina P. Vaccin leptospire. Enquête de pharmacie surveillance auprès des médecins vaccinateurs. *Rev Méd Travail* 2000 ; 2 : 83-8.
- [344] Putnak R, Barvir DA, Burrous JM. Development of a purified, inactivated, dengue-2 virus vaccine prototype in Vero cells. Immunogenicity and protection in mice and rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1996 ; 55 : 504-10.
- [345] Putnak R, Cassidy K, Comforti N. Immunogenicity and protection response in mice with a purified inactivated dengue-2 virus vaccine prototype made in fetal rhesus lung cells. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 174 : 1176-84.
- [346] Qadri F, Venneras C, Ahmed F, *et al.* Safety and Immunogenicity of an oral, inactivated enterotoxigenic *Escherichia coli* plus cholera toxin subunit vaccine in Bangladesh adults and children. *Vaccine* 2000 ; 18 : 2704-12.
- [347] Resh B, Gusenleitner W, Muller W. The impact of respiratory syncytial virus infection : a prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection* 2002 ; 30 : 193-7.
- [348] Resh B, Gusenleitner W, Mueller WD. Respiratory syncytial virus Associated hospitalization in premature infants of 29 to 32 weeks gestations age. Proceedings of the 22nd Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases ; 2004 May 26-28 ; Tampere, Finland. Abstract 22 ; p. 11.
- [349] Ragon B, Hanslik T, Letrilliart L. Maladie de Lyme en France : 5500 nouveaux cas par an diagnostiqués en médecine générale. *Quotidien du Médecin* 2000 ; 6792 : 8.
- [350] Reinert Ph., Leroux MC, Boucher J. Éradication des méningites à *Haemophilus influenzae* b dans le département du Val-de-Marne. Questions d'actualité concernant le vaccin conjugué. *Méd Mal Infect* 1997 ; 27 : 505-6.
- [351] Rennels MB, Parshar UD, Holman RC, *et al.* Lack of an association between intussusception and wild or vaccine rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 924-5.
- [352] Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, *et al.* Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines. Report of the national multicenter trial. United-States rotavirus vaccine efficacy group. *Pediatrics* 1996 ; 97 : 7-13.
- [353] Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, *et al.* Safety and Immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM197 : in United-States infants. *Pediatr Inf Dis* 2001 ; 20 : 153-9.
- [354] Rennels MB, Englund JA, Bernstein D, *et al.* Diminution of the anti-polyribosyl ribitol phosphate to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis/Hib vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination. *Pediatr Infect Dis* 2000 ; 19 : 417-23.
- [355] Resti M, Azzari C, Manel LI, *et al.* Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization. Are booster injection indicated ? *Vaccine* 1997 ; 15 (12-13) : 1338-40.
- [356] Richie EE, Punjabi NH, SidhartaYY, *et al.* Efficacy trial of a single-dose live oral cholera vaccine CVD103-HgR in north Jakarta-Indonesia : a cholera endemic area. *Vaccine* 2000 ; 18 : 2399-410.
- [357] Robbins JB, Schnerson R. Polysaccharide-protein conjugates : a new generation of vaccines. *J Infect Dis* 1990 ; 161 : 821-32.
- [358] Robinson HL, Montefiori DC, Johnson RP, *et al.* DNA priming and recombinant pox virus Boosters for an AIDS vaccine. *Dev Biol* 2000 ; 104 : 93-100.
- [359] Roue R. Vaccination contre l'encéphalite à tiques. *Prévenir* 1996 ; 6 : 3-4.
- [360] Ruff TA, Eisen D, Fuller A, *et al.* Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Lancet* 1991 ; 338 : 881-2.
- [361] Russel DM, Alexander J. Effective immunization against cutaneous leishmaniasis with defined membrane antigens reconstituted into liposomes. *J Immunol* 1998 ; 140 : 1274-9.
- [362] Ryan ET, Calderwood SB. Cholera vaccine. *J Travel Med* 2001 ; 8 : 82-91.
- [363] Sabchareon A, Lang J, Chanthavanich P, *et al.* Safety and Immunogenicity of a tetravalent live-attenuated dengue vaccines in Thai adult volunteers : role of the serotype concentration, ratio, and multiple doses. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 66 : 264-72.
- [364] Sabin AB, Schlesinger RW. Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice. *Science* 1945 ; 101 : 640-2.
- [365] Sadovnick A, Scheifele D. School based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000 ; 355 : 549-50.

- [366] Sagliocca L, Amoroso P, Strofollini et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis infection : a randomised controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 1136-9.
- [367] Sanchez JL, Hoke CH, Mc Cowan J, et al. Further experience with Japanese encephalitis vaccine. *Lancet* 1990 ; 335 : 972-3.
- [368] Sanchez JL, Vasquez L, Begue RE, et al. Protective efficacy of oral whole cell recombinant B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994 ; 344 : 1273-6.
- [369] Saudubray T, Hanslik J, Flahaut A. Réseau Sentinelles 2001. <http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/?rub=37>.
- [370] Savarino Sj, Halle C, Bassily, et al. Oral inactivated whole cell enterotoxigenic *Escherichia coli* plus cholera toxin B subunit vaccine : results of the initial evaluation in children. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 107-14.
- [371] Savarino SJ, Brown FM, Hall E, et al. Safety and Immunogenicity of an oral, killed enterotoxinogenic *Escherichia coli* cholera toxin B subunit vaccine in Egyptian adults. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 796-9.
- [372] Scheirmann N, Gessmn M, Maurea L, et al. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast derived hepatitis B vaccine following two different schedule. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 601-3.
- [373] Schmitt HJ, Zepp F, Muschenborn S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunization. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 208-14.
- [374] Schmitt HJ, Mohninike K, Zep F, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the Biken acellular pertussis vaccine in young adults. *Vaccine* 2001 ; 19 : 403-8.
- [375] Schoen RT, Sikand VX, Caldwell MC, et al. Safety and Immunogenicity profile of a recombinant outer-surface protein A Lyme disease vaccine : clinical trial of a 3 dose schedule at 0, 1, and 2 months. *Clin Ther* 2000 ; 22 : 315-25.
- [376] Sell SHW, Merrill RE, Doyne EO, Zinsky EP. Long term sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics* 1972 ; 42 : 206-17.
- [377] Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 : 793-5.
- [378] Shadick NA, Philipps CB, Sangha O, et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 919-26.
- [379] Seaward JF, Watson BM, Peterson CL. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United-States 1995-2000. *JAMA* 2002 ; 5 : 601-11.
- [380] Sharrar RG, La Russa P, Galea SA, et al. The post-marketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2001 ; 19 : 916-23.
- [381] Shepard CC. Vaccination against experimental infection with *M. leprae*. *Amer J Epidemiol* 1965 ; 81 : 150-4.
- [382] Shi HH, Chang MH, Hsu HY, et al. Long term immune response of universal hepatitis B vaccination in infancy, a community based study in Taiwan. *Ped Infect Dis J* 1999 ; 18 : 427-32.
- [383] Shi H. Paludisme. *Proc National Acad Sci* 1999 ; 02
- [384] Siegrist CA, Plotnick Y, Gilquin H, et al. Protective efficacy against respiratory syncytial virus following murine neonatal immunization with BG2Na vaccine : influence of a adjuvants and maternal antibodies. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 1316-33.
- [385] Simanjuntak CH, Paleologo FP, Punjabi NH et al. Oral immunization against typhoid fever in Indonesia with Ty21a. *Lancet* 1991 ; 338 : 1055-59.
- [386] Singleton R, Bukow RL, Levine OS et al. Experience with the prevention of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease by vaccination in Alaska : The impact of persistent oropharyngeal carriage. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 313-20.
- [387] Soubeyrand B, Boissnard F, Bruel M, et al. Pathologies démyélinisantes du système nerveux central rapportées après vaccination contre l'hépatite B avec Genevac B. Bilan de 10 années de notifications spontanées 1989-1998. *Presse Méd* 2000 ; 344 : 327-32.
- [388] Spitzer VA, Jardin A, Lippert D, Olafson RW. Long-term protection of mice against *Leishmania major* with a synthetic peptide vaccine. *Vaccine* 1999 ; 17 : 1298-300.
- [389] Stanberry LR, Cunningham AL, Mindel A, et al. Prospect for control of herpes simplex virus disease through immunization. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 549-66.
- [390] Stanek G, Satz N, Stral F, et al. Epidemiology of Lyme borreliosis In : Weber K, Burgdofer W, eds. *Aspects of lyme borreliosis*. Berlin : Springer-Verlag ; 1993. p 358-70.
- [391] Stanley SJ. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda : final results. *J Hyg* 1981 ; 87 : 223-48.
- [392] Steere AC, Sikand VK, Meurice F. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 209-15.
- [393] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 115-25.
- [394] Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, et al. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travellers. *JAMA* 1994 ; 272 : 885-9.
- [395] Steller MA. Cervical cancer vaccines : progress and prospects. *J Soc Gynecol Investig* 2002 ; 9 : 254-64.

- [396] Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, *et al.* Prospect for control of hepatitis B Virus infection : implication of childhood vaccination and long term protection. *Pediatrics* 1992 ; 90 : 170-3.
- [397] Strauss SE, Wald A, Kost RG, *et al.* Immunotherapy of recurrent genital herpes with recombinant herpes simplex virus type 2 glycoproteins D and B : results of placebo controlled trial. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 1129-34.
- [398] Stoute JA, Kester KE, Urzycz U, *et al.* Long term efficacy and immune responses following immunization with the RTS, S malaria vaccine. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 1139-44.
- [399] Stoute JA, Slaoui M, Heppner DG, *et al.* A preliminary evaluation of *Recombinant circumsporozoite* protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria RTS,S malaria vaccine evaluation group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 89-91.
- [400] Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, *et al.* The impact of the hepatitis B mass immunization campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 980-85.
- [401] Stroffolini T, Cialdea L, Tosti M, *et al.* Vaccination campaign against hepatitis B for 12-year-old subjects in Italy. *Vaccine* 1997 ; 15 : 583-6.
- [402] Sutton P. Progress in vaccination against *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2286-90.
- [403] Tacket CO, Levine MM, Robbins JB. Persistence of antibody titres three years after vaccination with Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Vaccine* 1988, 6 : 307-8.
- [404] Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP, *et al.* Onset and duration of protective immunity in challenged volunteers after vaccination with live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 837-41.
- [405] Tacket CO, Losonsky JP, Nataro JP, *et al.* Initial clinical study of CVD 112 *Vibrio cholerae* O139 live oral vaccine safety and efficacy against experimental challenge. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 883-6.
- [406] Tacket CO, Cohen MB, Wasserman SS, *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of the efficacy of a single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in preventing cholera following challenge with *Vibrio cholerae* O1 El Tor Inaba three months after vaccination. *Infect Immun* 1999 ; 67 : 6341-5.
- [407] Takahashi M. A live varicella vaccine. 17th International Congress of Pediatrics ; 1983 Nov. 7-12 ; Manila. Abstracts of symposium, vol.2.
- [408] Takahashi M, Otsua T, Okuno Y, *et al.* Live vaccine used to prevent the the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974 ; 2 : 1288-90.
- [409] Takala AK, Eskola J, Palgren J. Risk factors of invasives *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland. *J Pediatr* 1989 ; 115 : 694-701.
- [410] Takala AK, Eskola J, Leinonen M, *et al.* Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991 ; 164 : 982-6.
- [411] Tang SX, Yu GL. Intrauterin infection with hepatitis B vaccine. *Lancet* 1990 ; 325 : 302.
- [412] Tanzi E, Grilli G, Cimini D *et al.* Long-term persistence of anti-HBs antibody in a cohort of italian adolescents vaccinated against hepatitis B. *Antiviral Ther* 2000 ; 5 [Suppl 1] : 22.
- [413] Tarantola A, Loos S, Roturo B, *et al.* Le choléra importé en France métropolitaine de 1973 à 2005. *Bull Épidemiol Hebd* 2007 ; 34 : 299-301.
- [414] Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, *et al.* Safety and Immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated japanese encephalitis vaccine : a non inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1847-53.
- [415] Taylor J, Trimarchi C, Weinberg R, *et al.* Efficacy studies on a canarypox-rabies recombinant virus. *Vaccine* 1991 ; 9 : 190-3.
- [416] Taylor J, Weinberg R, Tartaglia J, *et al.* Non replicating viral vectors potential vaccines recombinant Canary pox virus expressing measles virus fusion and hemagglutinin (HA) glycoproteins. *Virology* 1992 ; 187 : 321-8.
- [417] Taylor DN, Tacket CO, Losonsky G, *et al.* Evaluation of a bivalent (CVD-103-HgR / CVD-111), live oral cholera vaccine in adult volunteers from the United-States and Peru. *Infect Immun* 1997 ; 65 : 3852-6.
- [418] Taylor J, Meignier B, Tartaglia J, *et al.* Biological and immunogenic properties of a canary-pox rabies recombinant Alvac-RG (VCP65) in non avian species. *Vaccine* 1995 ; 13 : 539-49.
- [419] Teuscher T, Armstrong S, Bastos De Azevedo I, *et al.* SPf 66 a chemically synthesized subunit malaria vaccine is safe and immunogenic in Tanzanian's exposed to intense malaria transmission. *Vaccine* 1994 ; 12 : 328-36.
- [420] Traeger W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 1976 ; 193 : 673.
- [421] Tristam DA, Welliver RC, Mohar CK, *et al.* Immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus subunit vaccine in seropositive children 18-36 months old. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 191-5.
- [422] Tigertt WD, Berge TD. Japanese B encephalitis. *Am J Public Health* 1957 ; 47 : 713.
- [423] Urbain A, Schaeffer W. Contribution à l'étude expérimentale d'un virus herpétique (souche marocaine). *Ann Inst Pasteur* 1929 ; 43 : 369-85.
- [424] Valdheim CM, Greenberg DP, Partidge S. Effectiveness and safety of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (PRP-T) in young infants. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 272-9.
- [425] Valeron V, Amador LR, Galindo C, *et al.* Vaccination with SPf 66, a chemically synthesised vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia. *Lancet* 1993 ; 341 : 705-10.
- [426] Van Alphen L, Spanjaard L, van der Ende A, Dankert J. Predicted disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Netherland. *Lancet* 1994 ; 344 : 195.

- [427] Van Damme P. Hepatitis B vaccination programmes in Europe : an update. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2375-9.
- [428] Van Damme P. European Consensus Group on Hepatitis B immunity. Are booster immunisation needed for lifelong hepatitis B immunity ? *Lancet* 2000 ; 355 : 561-5.
- [429] Van Herk K, Van Damme P, Thoelen S. Long term persistence of anti-HBs after vaccination with a recombinant DNA yeast-derived hepatitis B vaccine : 8 years results. *Vaccine* 1998 ; 16 : 1933-5.
- [430] Van Herk K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine induce antibodies : follow-up and estimates a long-term persistence. *J Med Virol* 2001 ; 63 : 1-7.
- [431] Van Hæke C, Lebacqz E, Beran J, Parenti D. Alternative vaccination schedules 0, 1, and 6 months versus 0, 1, 12 months for a recombinant OSPA Lyme disease vaccine. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1260-4.
- [432] Van Loon FP, Clemens JU, Charborty J, et al. Field trial of inactivated oral cholera vaccine in Bangladesh. Results from 5 years follow-up. *Vaccine* 1996 ; 14 : 162-6.
- [433] Van Steenberghe JE, Leentvaar ER, Knippers A, et al. Evaluation of the hepatitis B antenatal screening and neonatal immunization program in Amsterdam 1993-1998. *Vaccine* 2002 ; 20 : 7-11.
- [434] Varis T, Vesikari T. Efficacy of high titer attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996 ; 174 [suppl 3] : S330-4.
- [435] Vasquez MP, La Russa P, Gershon A, et al. The effectiveness of varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1007-9.
- [436] Vergnaud M, Allaire MC, Berlier C, et al. Résistance du pneumocoque aux antibiotiques en 1996 et 1997 ; résultats de l'observatoire régional du pneumocoque de Normandie. *Méd Mal Infect* 2001 ; 32 : 378-82.
- [437] Vergnaud M, Bourdan S, Brun M, et al. Observatoires régionaux du pneumocoque : analyse de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en 2001. *Bull Épidémiol Hebd* 2003 ; 37 : 173-6.
- [438] Vernon J, McLennan J, Buttery J, et al. Safety and Immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 2 : 747-53.
- [439] Vesikari T, Ruska T, Delem A, et al. Efficacy of two doses of RIT 4237 bovine rotavirus vaccine for prevention of rotavirus diarrhoea. *Act Paediatr Scand* 1991 ; 80 : 173.
- [440] Vesikari T, Joensuu J. Review of rotavirus vaccine trials in Finland. *J Infect Dis* 1996 ; 174 [Suppl] : 581-7.
- [441] Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent Human-Bovine (WC3) reassortment rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 23-33.
- [442] Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1685-94.
- [443] Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18/ L1 virus-like particle vaccine through 5 years follow-up. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 1459-66 ; Comment in : *Expert Rev Vaccines* 2007 ; 6 : 141-5.
- [444] Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006 ; 24 : 5571-83.
- [445] Vryheid RE, Kane MA, Muller N. Infant and adolescent hepatitis A immunized up to 1999 : a global overview. *Vaccine* 2001 ; 19 : 1026-37.
- [446] Wahdan MH, Serie C, Cerisier U, et al. A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty 2la oral vaccine against typhoid : three-year results. *J Infect Dis* 1982 ; 145 : 292-5.
- [447] Waheed A, Mohd A, Poirot P. Safety and immunogenicity of Vi typhoid vaccine in 2 to 10 years old children. Proceedings of the 19th International Congress of Pediatrics. 1989 July 23-28 ; Paris, France. Abstracts books.
- [448] Wang R, Doolan DC, Charoenvit Y, et al. Simultaneous induction of multiple antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in non human primates leg immunization with a mixture of four *Plasmodium falciparum* DNA plasmids. *Infect Immun* 1998 ; 66 : 4192-202.
- [449] Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 ; 1 : 1273.
- [450] Watson BA, Rothstein E, Berstein H, et al. Safety and cellular and humoral immune responses of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 217-9.
- [451] Watson BA, Seward J, Yang A, et al. Post-exposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 84-8.
- [452] Wei L, Arreas LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nature Med* 2004 ; 10 : 1359-1365.
- [453] Wenger JD. Epidemiology of *Haemophilus influenzae b* disease and impact of *Haemophilus influenzae b* conjugate vaccines in United-Canada. *Pediatr Infect Dis* 1998 ; 17 : S132-S176.
- [454] Wersberger A, Mensch B, Nalin DR, Kuter BJ. Effectiveness of hepatitis A vaccine in a former frequently affected community 9 years follow up after the monroe field trial of VAQTA [letter to the editor]. *Vaccine* 2002 ; 20 : 1699-1701.
- [455] Wersberger A, Kuter BJ, Nalin DR. Six years follow-up after hepatitis A vaccination. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1160.
- [456] West DJ, Watson B, Lichtman J, et al. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1994 ; 13 : 745-7.

- [457] West DJ, Clandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implication for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996 ; 14 : 1019-24.
- [458] White CJ, Kutter BJ, Hilderbrandt CS, *et al.* Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents results from 1987-1989 clinical trials. *Pediatrics* 1991 ; 87 : 604-10.
- [459] Whittle HC, Jaffar S, Wansbrough M, *et al.* Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *Br Med J* 2002 ; 325 : 569-72.
- [460] World Health Organization. Global leprosy situation, 2004. *World Health Organ* 2005 ; 80 : 118-19.
- [461] Wiedermann G, Kundi M, Ambroch F. Inactivated hepatitis A vaccine long-term antibody persistence. *Vaccine* 1997 ; 15 : 612-5.
- [462] Wise R, Salive M, Braun M, *et al.* Post-licensure safety surveillance of varicella vaccine. *JAMA* 2000 ; 284 : 1271-9.
- [463] Wisseman CL, Sweet B, Rosenweig EC, *et al.* Attenuated living type 1 dengue vaccine. *Am J Trop Med Hyg* 1963 ; 12 : 620.
- [464] Wright PF, Tajima T, Thompson J, *et al.* Candidate rotavirus vaccine (Rhesus rotavirus strain) in children : an evaluation. *Pediatrics*. 1987 ; 80 : 473-80.
- [465] Wolowczuk IC, Auriault C, Bossus M, *et al.* Antigenicity and immunogenicity of a multiple peptidic construction of the *Schistosoma mansoni* Sm-28 GS antigen in rat, mouse and monkey. *J Immunol* 1991 ; 146 : 1987.
- [466] Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, *et al.* Seroprevalence of varicella-zoster virus in the german population. *Vaccine* 2002 ; 20 : 121-24.
- [467] Yamada A, Imanishi J, Juang RF, *et al.* Trial of inactivated Japanese encephalitis vaccine in children with underlying diseases. *Vaccine* 1986 ; 4 : 32-4.
- [468] Zanetti AR, Mariano A, Romano A, *et al.* Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster : an Italian multicentre study. *Lancet* 2005 ; 366 : 1337-8.
- [469] Zepp F, Knuf M, Habermeh L, *et al.* Pertussis-specific cell-mediated immunity in infants after vaccination with a three component acellular pertussis vaccine. *Infect Immun* 1996 ; 64 : 4078-84.
- [470] Zepp F, Schmidt HJ, Kaufhold A, *et al.* Evidence of induction of polysaccharide specific B-cell-memory in the 1st year of life : plain *Haemophilus influenzae* type b PPP (Hib) boosters in children with a tetanus-conjugate Hib-DTPac-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 18-24.
- [471] Zerboni L, Nader S, Aoki K, *et al.* Analysis of the persistence of humoral and cellular immunity in children and adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 1701-4.
- [472] Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999 ; 5 : 964-5.
- [473] Zuckerman JN. Non response to hepatitis B vaccine and the kinetics of anti-HBs production. *J Med Virol* 1996 ; 50 : 283-8.
- [474] Zuckerman JN, Peyron F, Wallon M, *et al.* Comparison of the safety and immunogenicity of two inactivated hepatitis A vaccines. *Adv Ther* 1997 ; 14 : 116-24.
- [475] Zuckerman AJ, Zuckerman JN. Molecular epidemiology of hepatitis B virus mutants. *J Med Virol* 1999 ; 58 : 193-5.
- [476] Zuckerman AJ. The effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet* 2000 ; 355 : 1382-4.
- [477] Schuller E, Jilma B, Voicu V. Long-term immunogenicity of the new Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IC51 six and 12 month results of a multicenter follow-up phase III study. *Vaccine* 2008 ; 26 : 4382-86.

Réponses à quelques questions

Pourriez-vous me communiquer les contre-indications et les indications des vaccinations internationales chez la femme enceinte ?

Ni le règlement sanitaire international, ni les règlements nationaux en général ne précisent les contre-indications aux vaccinations contre la fièvre jaune. Ces contre-indications sont laissées à l'appréciation des médecins.

Un médecin, s'il le juge nécessaire, peut faire un certificat de contre-indications sur papier libre, écrit dans la langue du pays de destination, précisant les raisons de la contre-indication. Mais ce certificat n'a aucune valeur locale et les autorités sanitaires de destination peuvent ne pas l'accepter ou vacciner d'office. En cas de refus, une surveillance éventuelle ou un isolement en quarantaine peut être imposée.

Peut-on administrer un vaccin vivant chez des enfants ayant reçu une faible dose de corticoïdes ?

Il faut être prudent lors de l'administration de tels vaccins. En fait, aucune étude n'établit une relation de cause à effet entre la dose administrée de corticoïdes et la survenue d'incidents post-vaccinaux par vaccin vivant atténué.

Il est cependant admis qu'une administration discontinue de courte durée, tous les deux jours par exemple, d'une faible dose (2 mg/kg de poids corporel ou un total de 20 à 50 mg de prednisone une ou deux fois par semaine) ne détermine pas une immuno-dépression ; dans ce cas l'administration d'un vaccin vivant atténué, à défaut d'un vaccin inactivé, peut être utilisée sans risque.

À signaler que l'administration de corticoïdes par aérosol, collyre, infiltration articulaire, ou par application cutanée, ainsi que la corticothérapie substitutive des insuffisants surrénaliens, ne constituent pas une contre-indication à la vaccination par vaccin vivant atténué. En revanche, l'administration de forte dose de corticoïde ou un traitement supérieur à deux semaines

de corticoïde peut diminuer la réponse immunitaire post-vaccinale, dans ce cas un délai de trois mois doit être observé après l'arrêt du traitement pour administrer un vaccin vivant atténué.

Quel est l'intérêt de vacciner aussi bien les garçons que les filles avec un vaccin associé rougeole-rubéole-oreillons à l'âge de 12 mois ?

Dans le cadre du calendrier de vaccination, la première dose de vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons est recommandée à 12 mois puis une deuxième dose au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois. Cette deuxième dose permet le rattrapage des échecs de la première injection et de diminuer la proportion des susceptibles dans la population.

Par ailleurs, ces vaccins permettent de diminuer la morbidité de la rougeole et ses complications ainsi que la suppression de l'endémie de rubéole qui menacent les femmes enceintes séronégatives. La diminution de circulation du virus sauvage détermine aussi une protection indirecte des femmes enceintes réceptives séronégatives. La vaccination contre les oreillons permet d'éviter les complications testiculaires et neuro-méningées de la maladie.

Quelle attitude doit-on adopter lors de la survenue d'un accident après une injection vaccinale pour la poursuite de la vaccination ?

Si une réaction importante survient après l'une des injections d'un vaccin associé nécessitant plusieurs doses (vaccins tétanique, diphtérique, coquelucheux, poliomyélitique, contre l'haemophilus et l'hépatite B) telle que : hyperthermie supérieure à 39 °C persistant plus de 24 heures, réaction anaphylactique, manifestation neurologique, état de choc, collapsus, il est conseillé de ne pas poursuivre la vaccination anticoquelucheuse. Il est recommandé dans ce cas de continuer l'immunisation avec les seules composantes diphtérique, tétanique poliomyélitique, contre l'haemophilus et l'hépatite B.

Par ailleurs, une réaction locale ou une réaction fébrile légère ne doit pas modifier le rythme des injections.

Un enfant qui a été vacciné contre la rubéole peut-il contaminer sa mère en cours de grossesse ? Le virus vaccinal est-il transmissible ?

Comme la plupart des virus vivants atténués, le virus vaccinal a perdu le pouvoir de diffusion que possède le virus sauvage. Toutes les études effectuées n'ont jamais mis en évidence une contamination vaccinale, clinique ou sérologique dans l'entourage d'un enfant ayant reçu une vaccination rubéoleuse.

Peut-on vacciner un enfant atteint d'eczéma ?

L'eczéma ne constitue pas une contre-indication à la vaccination sauf autrefois pour la vaccination antivariolique, non pas à cause du risque allergique mais du fait de la diffusion du virus vaccinal et de la survenue d'une vaccine généralisée ; cette contre indication ne se pose plus du fait de la suppression totale de la vaccination antivariolique, (à signaler cependant la résurgence de cette vaccination à cause d'une possible guerre bactériologique). En ce qui concerne le BCG, on peut faire cette vaccination en dehors des poussées.

Par ailleurs il n'y a aucune contre-indication d'administrer les vaccins par voie injectable qui sont généralement très bien tolérés.

Existe-t-il un inconvénient à vacciner contre la rougeole, la rubéole, ou les oreillons un enfant ayant déjà contracté ces maladies ?

Dans ce cas, la vaccination sera inefficace, le virus vaccinal étant neutralisé très rapidement par les anticorps spécifiques circulants. Il n'y aura aucune réaction particulière et le médecin n'a rien à craindre de ce geste qui, au pire, aura été inutile, si l'enfant a déjà eu les trois maladies.

S'il y a un cas de rougeole, de rubéole ou d'oreillons dans une famille ou une collectivité, peut-on vacciner les autres enfants réceptifs avec succès ?

Si l'on vaccine dans les deux ou trois jours qui suivent le contagé, la vaccino-prophylaxie peut être efficace. Au-

delà de ce délai, il peut y avoir échec et, dans ce cas, il faut donner la préférence aux gammaglobulines, surtout chez les enfants âgés entre 6 et 12 mois ou débilités par une maladie chronique ou soumis à un traitement immunodépresseur.

Peut-on vacciner en période épidémique ?

A l'occasion d'une menace d'épidémie au sein d'une collectivité, on peut effectuer d'urgence une vaccination de masse, afin de constituer rapidement une immunité collective capable d'interrompre la transmission de la maladie en cours.

Les risques d'épidémie qui peuvent justifier une vaccination de masse sont : la poliomyélite (avec le vaccin buccal), la grippe, la méningite à méningocoque A, C, Y, W135, la rougeole, la fièvre jaune, et la typhoïde.

Faut-il recommencer la vaccination chez un enfant ayant reçu seulement une ou deux injections d'un vaccin au cours de la première année ?

Non. Lorsqu'un retard intervient dans la réalisation d'un calendrier de vaccination, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme des vaccinations nécessitant plusieurs injections ; il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en réalisant le nombre d'injections requis en fonction de l'âge.

Cependant, si l'enfant est âgé de plus de 6 ans, il faut compléter la vaccination en administrant au maximum trois doses : la deuxième et la troisième espacées d'au moins six mois.

Peut-on faire un rappel avec un vaccin poliomyélitique inactivé chez un enfant ayant eu une primo-vaccination par voie buccale et vice versa ?

Le vaccin inactivé détermine une immunité purement humorale certifiée par l'augmentation des anticorps IgM puis IgG qui neutralisent le passage du virus poliomyélitique vers le système nerveux, tandis que le vaccin buccal détermine une double immunité : *une immunité tissulaire* qui se développe au niveau des sites de multiplication du virus par stimulation des IgA sécrétées, et *une immunité humorale* avec formation d'anticorps circulant.

Il n'y a donc aucun inconvénient à passer d'un vaccin à l'autre. En cas de primo-vaccination par vaccin buccal, on peut continuer la vaccination sans en changer le rythme, aussi bien avec du vaccin inactivé qu'avec du vaccin vivant.

Il n'est pas de même si l'on commence par le vaccin injectable ; dans ce cas, il serait raisonnable d'administrer deux rappels de vaccin buccal à six semaines d'intervalle, afin d'assurer une immunité intestinale locale.

Quels sont les facteurs connus de non-réponse à la vaccination contre l'hépatite B ?

Un certain nombre de personnes sont classées mauvais répondeurs à la vaccination contre l'hépatite B. Elles sont à distinguer des sujets non-répondeurs vrais dont la non-réponse serait liée au système majeur d'histocompatibilité (HLA-DR).

Une réponse légèrement inférieure peut être observée dans différentes situations :

- un âge supérieur à 40 ans ;
- tabagisme ;
- obésité ;
- hémophilie ;
- maladies métaboliques et sanguines ;
- injection sous-cutanée du vaccin ;
- injection intramusculaire dans la fesse ;
- trisomie 21.

Sont par ailleurs des mauvais répondeurs à la vaccination :

- les personnes atteintes de déficit immunitaire ;
- les insuffisants rénaux ;
- les hémodialysés ;
- les personnes sous chimiothérapie ou sous corticothérapie ;
- les déficits en C4 A.

Un contrôle du taux des anticorps et des injections supplémentaires ou des rappels est recommandé chez les séronégatifs ou ayant un taux d'AgHBs inférieur à 10 mUI/ml.

Enfin la congélation du vaccin ou sa mauvaise conservation peut déterminer un échec de la vaccination.

Est-il possible de changer de vaccin hépatite B au cours de la primo-vaccination ou lors des rappels ?

Bien que ce ne soit pas recommandé par les producteurs, il est tout à fait possible de passer d'un vaccin hépatite B à un autre, sans modifier le nombre des injections stipulées dans le calendrier, ni le schéma des vaccinations.

Quel est le calendrier du vaccin *Haemophilus influenzae* conjugué de type b ?

Le nombre d'injections nécessaires lors d'une vaccination par le vaccin contre l'*Haemophilus* varie en fonction de l'âge du nourrisson :

- avant l'âge de 6 mois : trois injections à un mois d'intervalle et un rappel un an plus tard ;
- entre 6 et 12 mois : deux injections à un mois d'intervalle et un rappel un an plus tard ;
- après 12 mois : une seule injection.

Actuellement le vaccin PRP-T est le seul vaccin disponible en France.

Ce vaccin peut être combiné aux vaccins suivants :

- vaccins pentavalents (Pentacoq®) : Hib conjugué + DTCP ;
- Pentavac® : Hib conjugué + DTCaP ;
- Infanrix® : Hib conjugué + DTCaP ;
- Hexavac® : Hib conjugué + DTCaP (supension de l'autorisation de mise sur le marché en 2005).

Quel schéma de vaccination du nourrisson préconiser avec le vaccin pneumococcique heptavalent ?

Le schéma de vaccination recommandé dans le calendrier de vaccination est le suivant :

- depuis octobre 2008, le vaccin pneumococcique est recommandé pour tous les enfants âgés de moins de 2 ans en deux injections à deux mois d'intervalle, aux âges de 2 et 4 mois et un rappel à 12 mois ;
- chez les prématurés et les nourrissons à haut risque : d'infection invasive à pneumocoque : 3 injections à 1 mois d'intervalle sont recommandées suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois ;
- entre 12 et 23 mois : une dose ;

- entre 24 à 59 mois : la vaccination est recommandée pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque ;
- pour les adultes et les enfants de plus de 5 ans atteints de certaines pathologies, la vaccination pneumococcique avec le vaccin polysidique 23-valents est recommandée tous les cinq ans.

Quelles sont les indications et le schéma de vaccination du vaccin méningococcique C conjugué ?

Le vaccin anti-méningococcique conjugué C est recommandé pour les sujets contacts d'un cas d'infections à méningocoques de sérotype C et, dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque de sérotype C est particulièrement élevée, sur décision des autorités après avis de la cellule à crise, pour les enfants dès l'âge de 2 mois, souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Le schéma de vaccination est le suivant :

- pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : trois doses de 0,5 ml chacune à un mois d'intervalle. La première dose ne doit pas être administrée avant l'âge de deux mois ;
- pour les nourrissons de plus de 12 mois, enfants et adolescents : une dose unique de 0,5 ml est recommandée. En raison de données limitées, la nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Quelle attitude doit-on adopter lors de la survenue d'une méningite à méningocoque ?

D'après les recommandations du CSHPE, dès lors que le sérotype du méningocoque isolé chez un malade est connu, l'administration d'un vaccin adapté au sérotype isolé est recommandée le plus rapidement possible dans un délai maximum de dix jours après le début de l'hospitalisation du malade, parallèlement à la chimioprophylaxie.

La vaccination n'est proposée qu'aux sujets suivants :

- les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade ;
- les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le contact.

Quels sont les vaccins à proposer à un enfant voyageur ?

Le vaccin contre la fièvre jaune est le seul vaccin international obligatoire dès l'âge d'un an pour tout voyageur se rendant dans une zone intertropicale d'Afrique, d'Amérique du sud et en Guyane. Une seule injection suffit à réaliser dix jours avant le départ dans un centre agréé. La durée d'immunité est de dix ans. En cas de rappel, il n'y a pas de délai à respecter.

Par ailleurs, il est important de faire le point et la mise à jour des vaccins recommandés dans le calendrier des vaccinations en vigueur : l'antituberculeux (BCG), diphtérique, tétanique, coquelucheuse, poliomyélitique, Hib, rougeole, rubéole, oreillons, pneumococcique et contre l'hépatite B.

D'autres vaccins sont recommandés en fonction de la destination et des conditions du séjour :

- le vaccin typhoïdique polysidique capsulaire Vi : est recommandé aux enfants de plus de deux ans faisant des séjours prolongés ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire. Après une seule injection de 0,5 ml de solution, 15 jours à 3 semaines avant le départ détermine une immunité d'au moins trois ans.
- le vaccin contre l'hépatite A est possible à partir de 2 ans à l'occasion d'un séjour dans un pays où l'hygiène est précaire. Après une injection effectuée 15 jours avant le départ, un rappel est recommandé 6 à 12 mois plus tard, la durée de protection est de dix ans.

Les études d'immunogénicité des vaccins contre l'hépatite A, ont montré quel que soit l'âge (enfants, adolescents, adultes), un titre protecteur d'anticorps chez 90 à 100 % des patients immunisés, deux semaines à un mois après l'administration d'une seule dose et 100 % après deux doses avec une augmentation importante de la moyenne géométrique du titre des anticorps.

Le virus vaccinal de la varicelle peut-il persister à l'état latent et augmenter la fréquence du zona ?

Le zona est provoqué par une réactivation du virus latent longtemps après guérison, qui survient chez environ 20 % des sujets. L'incidence augmente chez les personnes atteintes de déficit immunitaire et avec l'âge, avec un taux de 1,4 % chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

Des études récentes montrent une incidence nettement inférieure chez les vaccinés. En effet, le risque de zona après vaccination varicelle est estimé chez les enfants âgés de moins de 20 ans, à 2,6/100 000 doses distribuées contre 68/100 000 après varicelle, et de 215/100 000 pour tous les âges.

Quelles sont les indications de la vaccination chez les prématurés ?

En France chaque année, 5 à 8 % des naissances ont lieu avant 37 semaines de gestation, et 35 000 à 60 000 enfants sont prématurés.

Les prématurés doivent bénéficier des mêmes vaccins que les enfants nés à terme. Leur efficacité dépend de l'âge gestationnel (AG) et du poids de naissance.

Les études réalisées avec les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux à germes entiers ou acellulaire ont montré leur efficacité et leur bonne tolérance chez les prématurés. Le vaccin poliomyélitique oral est déconseillé chez le prématuré hospitalisé ou gardé dans une unité de soins à cause d'un risque hypothétique de contamination des autres enfants, dans ce cas il est préférable de vacciner avec le vaccin inactivé injectable.

Plusieurs études ont montré l'efficacité et la bonne tolérance du vaccin Hib administré seul ou en association combinée ou simultanée avec les vaccins DTC et poliomyélitique inactivé ou oral. Il existe cependant une corrélation entre l'âge gestationnel et la réponse en anticorps. Les prématurés dont l'âge est inférieur à 27–30 semaines répondent moins bien à la vaccination.

D'autres études, ont montré l'innocuité et l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B avec un taux d'anticorps faible chez les prématurés d'AG inférieur à 27 semaines.

Par ailleurs, la vaccination contre la grippe est indiquée chez les prématurés atteints d'une maladie respiratoire chronique à partir de l'âge de 6 mois, tous les ans en automne. La vaccination comporte deux injections d'une demi-dose de vaccin à un mois d'intervalle, puis une seule dose les années suivantes.

Quelles sont les populations à risque élevé d'exposition au virus de l'hépatite B (VHB) ?

La vaccination contre le VHB est systématique pour tous les enfants avant 13 ans. Il faut privilégier la vacci-

nation des nourrissons, ainsi que la vaccination des groupes à risque :

- nouveau-nés de femmes séropositives pour le VHB ;
- enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- professionnels de santé, y compris les professionnels libéraux ;
- personnes à risque élevé d'exposition au VHB en raison d'une situation ou d'un comportement à risque :
 - usagers de drogue intraveineuse ou pernasale,
 - personnes adeptes du tatouage ou du piercing,
 - personnes en contact avec un sujet porteur de l'AgHBs (famille ou collectivité),
 - personnes infectées par le VIH ou le VHC,
 - patients hémodialysés chroniques,
 - patients transfusés chroniques,
 - patients et personnels des structures accueillant des handicapés mentaux,
 - hétérosexuels ou homosexuels, ayant des partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuellement transmissible récente,
 - voyageurs en pays de forte endémie,
 - détenus,
 - candidats à une greffe.

D'après l'ANAES, la vaccination de ces personnes est particulièrement recommandée tout en tenant compte de l'hétérogénéité des situations à risque et des niveaux de risque le plus souvent mal déterminés.

Par ailleurs, il convient de veiller au strict respect de l'obligation de dépistage de l'AgHBs pour toute femme enceinte, et la sérovaccination du nouveau-né en cas de séropositivité de la mère.

Quelles sont les indications des rappels de vaccination contre l'hépatite B ?

Un schéma vaccinal unique en trois injections, qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et cinq à douze mois entre la deuxième et la troisième injection est recommandé dans le calendrier vaccinal 2008. Au-delà de ce schéma initial, les rappels systématiques ne restent recommandés que dans des situations particulières.

Pour les professionnels de santé visés par l'article L. 3111-4. du Code de la santé publique (ancien article L. 10) issu de la loi du 18 janvier 1991, le rappel est recommandé si la primo-vaccination a été pratiquée après l'âge de 25 ans.

Le contrôle de l'immunité est applicable aux personnes à haut risque d'exposition telles que :

- les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives (hémophiles, hémodialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe) ;
- l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs : famille vivant sous le même toit ;
- le (s) partenaire (s) sexuel (s) d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;
- chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés, une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur (inférieur à 10 mUI/ml).

Peut-on vacciner un enfant atteint de lupus érythémateux ?

Il n'y a aucun risque à vacciner les personnes atteintes de lupus érythémateux avec un vaccin tué ou polysaccharidique, mais il est prudent de ne pas administrer des vaccins vivants, particulièrement en cas de traitement anti-inflammatoire (corticoïde, anti-inflammatoire non stéroïdien) ou de traitement immunodépresseur.

Peut-on associer une vaccination contre l'hépatite B et un traitement contre l'acné (Roaccutane) ?

Il n'est pas recommandé de vacciner contre l'hépatite B une personne en cours de traitement par « Roaccutane » utilisé par les dermatologues chez les adolescents contre l'acné. En effet, ce médicament entraîne une élévation transitoire des transaminases ainsi que des cas d'hépatites médicamenteuses réversibles qui peuvent être attribués à tort au vaccin.

Quel est l'intérêt d'un rappel contre la coqueluche à 11–13 ans et des adultes ?

Toutes les statistiques des pays occidentaux montrent une décroissance régulière de la mortalité et de la mor-

bidité coquelucheuse, ces trente dernières années. Cette évolution est la preuve de l'efficacité de la vaccination.

Cependant, on observe depuis quelques années en France comme dans d'autres pays une modification de l'épidémiologie, du fait de la perte de l'immunité vaccinale et une recrudescence de l'incidence et des complications, liées à l'infection et à la circulation de la bactérie chez les adolescents et les jeunes adultes vaccinés dans l'enfance qui contaminent les nourrissons de leur entourage non vaccinés ou imparfaitement vaccinés. Les jeunes nourrissons âgés de moins de 6 mois non vaccinés représentent la majorité des cas de coqueluche rapportés ces dernières années. La contamination est principalement intra-familiale : un des parents ou un membre de la fratrie, plus rarement en dehors du foyer.

La recommandation du rappel chez les adolescents et les adultes a été rendue possible grâce au développement des vaccins coquelucheux acellulaires mieux tolérés aussi immunogène que les vaccins à germe entier. Le développement d'une nouvelle combinaison vaccinale (Repevax®), contenant le vaccin diphtérique à dose réduite, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélitique inactivé devrait permettre une vaccination de rappel. Dans le calendrier vaccinal 2008, le CTV/HCSP ne recommande plus le rappel contre la coqueluche à l'âge de 5–6 ans mais insiste sur l'importance du rappel à 11–13 ans chez tous les adolescents. Pour les enfants qui ont reçu hors recommandation un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans, le rappel coquelucheux de 11–13 doit être différé et un vaccin DTCaP est proposé à l'âge de 16–18ans.

Chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, le CTV et le CSHPF recommandent la pratique d'un rattrapage coquelucheux à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio de 26–28 ans, avec le vaccin DTCaP.

Quelles sont les indications du vaccin contre les papillomavirus (HPV) ?

Dans le monde la prévalence de l'infection par HPV est estimée à 630 millions de cas le plus souvent de sérotypes 16 ou 18 lesquels sont responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus les 30 % restant sont attribuables à une quinzaine d'autres HPV.

En France, deux millions de femmes seraient porteuses du virus. Dans la plupart des cas ces infections guérissent.

sent spontanément sans complications mais certaines d'entre elles peuvent évoluer vers un cancer du col de l'utérus, qui constitue la deuxième grande cause de mortalité dans le monde par cancer chez les femmes. Le cancer du col de l'utérus affecte en France 3 400 à 4 500 femmes et tue 1 000 à 1 600 autres chaque année.

Un vaccin tétravalent produit par génie génétique par les laboratoires Sanofi-Pasteur MSD (Gardasil®) protège contre les HPV 16 et 18 responsables du cancer du col de l'utérus et les HPV 6 et 11 à l'origine de verrues ano-génitales et de cancer du vagin.

Gardasil® vaccin papillomavirus humain type 6, 11, 16, 18 recombinant adsorbé, se présente dans une seringue unidose préremplie avec dispositif de protection de l'aiguille.

Le schéma de primo-vaccination comprend trois doses de 0,5 ml administrées à 0, 2 et 6 mois. Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne. La nécessité d'une dose de rappel n'est pas encore établie. Gardasil® n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Le CTV et le CSHPF recommandent, pour la prévention du cancer du col de l'utérus et des condylomes vulvaires, de vacciner les filles de 14 ans et de proposer le vaccin aux 15–23 ans qui commencent leur vie sexuelle.

Une recommandation particulière concerne les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination contre les HPV peut être proposée avant l'âge de

14 ans. Le HCSP/CTV recommande que ces sujets puissent bénéficier d'un suivi annuel des taux d'anticorps vaccinaux.

Etant donné que ce vaccin ne protège pas contre les types d'HPV non contenue dans le vaccin ou contre des infections déjà existante dues aux HPV, le dépistage en routine du cancer du col de l'utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations locales.

Peut-on vacciner une personne traitée par anti-TNF alpha ?

Les indications des anti-TNF alpha ne cessent de s'élargir et concernent particulièrement le rhumatologue (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), le dermatologue (psoriasis) et le gastro-entérologue (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).

Avant de vacciner une personne traitée par des anti-TNF alpha, il convient de faire le point de son statut vaccinal et de proposer en fonction du contexte, la mise à jour des vaccins recommandés en fonction de l'âge.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous traitement. Avant de débiter le traitement, deux vaccins peuvent être administrés, le vaccin pneumococcique et le vaccin grippal (ce dernier en fonction de la saison). Chez les personnes désirant voyager dans les pays endémiques (Afrique, Amérique latine, Guyane), le vaccin contre la fièvre jaune sera effectué au moins trois semaines avant le début du traitement. La durée de protection de ce vaccin est de dix ans.

Calendrier des vaccinations recommandé dans certains pays européens

BCG, DT, COQUELUCHE ET POLIO

PAYS	BCG	DT	COQUELUCHE (ACELULAIRE OU BACTÉRIEN)	POLIO (INACTIVÉ OU ORAL)
Allemagne		2, 3, 4, 11–14 mois 9–17 ans ¹ puis tous les 10 ans ¹	2, 3, 4, 11–14 mois 9–17 ans	2, 3, 4, 11–14 mois, 9–17 ans
Autriche		3, 4, 5, 16–18 mois 6–7, 14 ans	3, 4, 5, 16–18 mois	3, 4, 5, 16–18 mois, 7–14 ans
Belgique		2, 3, 4 13–18 mois 5 7 ans, 10–13 ans ¹	2, 3, 4, 13–18 mois 5–7 ans	2, 3, 5, 13–18 mois 5–7 ans
Danemark		3, 5, 12 mois 5 ans ¹	3, 5, 12 mois 5 ans	3, 5, 12 mois 5 ans
Espagne		2, 4, 6, 15–18 mois 4–6, 14–15 ans ¹ puis tous les 10 ans ¹	2, 4, 6, 15–18 mois	2, 4, 6, 15–18 mois 4–6 ans
Finlande	Naissance	3, 5, 12 mois 6, 11–13 ans ¹ puis tous les 10 ans ¹	3, 5, 12 mois, 6, 14–15 ans	3, 5, 12 mois 6 ans
France	Naissance (enfants à risque)	2, 3, 4, 18 mois, 6, 11, 16–18 ans ¹ puis tous les 10 ans ¹	2, 3, 4, 16–18 mois 11 ans	2, 3, 4, 18 mois, 6, 11, 16–18 ans puis tous les 10 ans
Grèce	6 ans	2, 4, 6, 18 mois 4–6, 14–16 ans ¹	2, 4, 6, 18 mois, 4–6 ans	2, 4, 6, 18 mois, 4–6 ans
Irlande	Naissance–1 mois	2, 4, 6 mois 4–5, 11–14 ans ¹	2, 4, 6 mois, 4–5 ans	2, 4, 6, mois 4–5 ans
Italie		3, 5, 11–12 mois 5–6 ans, 11–15 ans ¹	3, 5, 11–12 mois	3, 5, 11–12 mois 5–6 ans
Luxembourg		2–3, 3–5, 11–12 mois 5–6, 15–16 ans ¹ puis tous les 10 ans ¹	2–3, 3–5, 11–12 mois	2–3, 3–5 11–12 mois 5–6, 15–16 ans
Pays-Bas		2, 3, 4, 11 mois 4, 9 ans	2, 3, 4, 11 mois 4 ans	2, 3, 4, 11 mois 4, 9 ans
Portugal	Naissance	2, 4, 6, 18 mois 5, 10–13 ans ¹ puis tous les 10 ans ¹	2, 4, 6, 18 mois 5–6 ans	2, 4, 6 mois 5–6 ans
Royaume-Uni	Naissance (enfants à risque)	2, 3, 4, mois 3–5, 13–18 ans ¹	2, 3, 4 mois, 3–5 ans	2, 3, 4 mois, 3–5 ans
Suède	Naissance–6 mois (enfants à risque)	3, 5, 12 mois 10 ans ¹	3, 5, 12 mois, 10 ans	3, 5, 12 mois 5–6 ans
Suisse	Naissance (enfants à risque)	2, 4, 6, 15–24 mois 4–7, 11–15 ans ¹	2, 4, 6, 15–24 mois 4–7 ans	2, 4, 6, 15–24 mois 4–7 ans

Vaccin coquelucheux à corps bactériens entiers en gras.

Vaccin polio oral en gras.

Vaccin DT : de préférence dT, c'est-à-dire sous-dosé en anatoxine diphtérique pour les adultes.

ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE, Hib, HB, PNEUMOCOQUE

PAYS	ROUGEOLE-OREILLONS-RUBÉOLE	HAEMOPHILUS INFLUENZAE B	HÉPATITE B	PNEUMO 7 VALENTS CONJUGUÉ
Allemagne	11-14, 15-23 mois	2, 3, 4, 11-14 mois	2, 3, 4, 11-14 mois (à risque)	2, 3, 4, 11-14 mois
Autriche	12 mois, 2 ^e un mois après	3, 4, 5, 11-24 mois	3, 4, 5, 11-24 mois rattrapage 12-13 ans	2, 4, 6, 11-24 mois
Belgique	12 mois 10-13 ans	2, 3, 4, 13-18 mois	2, 3, 4, 13-18 mois 10-13 ans	2, 3, 4, 12-13 mois
Danemark	15 mois 12 ans	3, 5, 12 mois		3, 5, 12 mois
Espagne	12-15 mois 3-6 ans	2, 4, 6, 15-18 mois	0, 1, 6 mois 12 ans	
Finlande	14-18 mois 6 ans	3, 6, 12 mois		
France	12, < 24 mois	2, 3, 4, 15 mois	2, 4, 12 mois rattrapage 12 ans	2, 4, 12 mois
Grèce	15 mois 4-6 ans	2, 4, 6, 12-15 mois	0-2, 2-4, 6-18 mois	2, 4, 6, 12-15 mois
Irlande	12-15 mois 4-5 ans	2, 4, 6, mois		2, 4, 6 mois (à risque)
Italie	12-15 mois 5-12 ans	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois (à risque)
Luxembourg	15-18 mois 5-6 ans	2-3, 3-5, 4-6, 11-12 mois	2-3, 3-5, 11-12 mois rattrapage 12 ans	2-3, 3-5, 4-6 mois
Pays-Bas	14 mois 9 ans	3, 4, 5, 11 mois	2, 4, 11 mois (enfants à risque)	2, 3, 4, 11 mois
Portugal	15 mois 5-6 ans	2, 4, 6, 18 mois	0, 2, 6 mois Rattrapage 11-13 ans	
Royaume-Uni	13 mois 3-5 ans	2, 3, 4 mois	0, 1, 2 mois (enfants à risque)	2, 4, 13 mois
Suède	18 mois 12 ans	3, 5, 12 mois	0, 1, 2-6, 6-12 mois (si mère HB)	3-5, 12 mois (à risque)
Suisse	12, 15-24 mois	2, 4, 6, 15-24 mois	11-15 ans	2, 4, 12 mois

Tableau synoptique par vaccin

TABLEAU SYNOPTIQUE										
Vaccin		État du vaccin	Mode d'administration	Âge début vaccination	Nombre d'injections	Rappel	Rappels ultérieurs	Efficacité sérologique		
Dénomination	Type Souche							Méthode de titrage	Seuil de protection	% séro-conversion
Coqueluche acellulaire	Antigènes purifiés Anatoxine et adhésine	adsorbé hydraté (Al ² O ₃) combiné avec (HB,Hib, D.(d).T.Polio	I.M.	. 2 mois . 3 mois . 4 mois	3	16-18 mois	11/13 ans + DT Polio (3 ^e rappel)	Western Blot ou Elisa	Ac vis à vis des antigènes Coquelucheux	85%
Diphtérie	Anatoxine	Toujours associé à d'autres vaccins	S.C ou I.M.	2 mois	3	1 an après	Tous les 10 ans (d)	S.N	> 0,02 U.I.	95-98%
Fièvre jaune (amaril)	17 D Rockefeller V.V.A	Lyophilisé	S.C ou I.M.	. 6 mois . 4 mois (contexte épidémiologique)	1	10 ans	Tous les 10 ans	S.N.	Positivation	95%
Grippe	Variable en fonction glissement ou mutation V.V.I	Liquide	S.C ou I.M.	Tout âge	1	1 an	Tous les ans avec un vaccin adapté aux souches en cours	IHA	> 1/40	80-90%
Haemophilus Influenzae b	Poly-saccharide P.R.P. conjugué T	Lyophilisé	S.C ou I.M.	. 2 mois . tout âge avant 5 ans	. 3 à partir de 2 mois . 2 entre 6 et 12 mois . 1 à partir de 12 mois	1 an si vacciné avant l'âge d'un an	Rappel après 5 ans immuno-déprimés	RIA	0,15 µg/ml (Infection naturelle) 1µg/ml (post-vaccinal)	99-100%
Hépatite B	Ag HBs V.V.I	Liquide	IM	. 2 mois . Naissance si mère AgHBs+	3 injections de type 0-1-6 mois	Aucun	Personnes à risques		> 10m U.I./ml	85-98%
Hépatite A	Virus HA inactivé	Liquide	IM	> 2 ans	1	6-12 mois	Personnes à risques non immune	IgG anti-VHA	Ac anti VHA+	90 à 100%
HPV-Papillomavirus 6, 11, 16, 18	Pseudo - particules virales (VLP)1 de papillomavirus humain	Suspension injectable en seringue préremplie	IM	14 ans	3 doses à 0, 2, 6 mois	Durée immunité 5 ans Un rappel n'est pas encore recommandé	-	CLIA (Competitive Luminex Based Immunoassay) Ac IgG	-	99 -100 %
Méningo A + C	A + C polysaccharide	Lyophilisé	S.C ou I.M.	. 3 mois pour A . 18 mois pour C	1	3-5 ans	5 ans	RIA	> 1/10	90-95%

Tableau synoptique par vaccin

PAR VACCINS		
Effets secondaires	Principales indications	Principales contre-indications
. Réactions locales avec formation d'un nodule . Rarement abcédation . Hyperthermie - convulsions+ . Plus rarement : hypotonie, hyporéactivité	. Vaccination des enfants . Préadolescents . Jeunes adultes	. Antécédents neurologiques . Toute réaction sérieuse observée après la 1^{re} injection
. Réactions locales éphémères . Réactions allergiques	. Vaccination systématique des enfants . Voyageurs en zone d'endémie	. Contre-indications habituelles . En cas de fortes réactions, employer un vaccin sous titré (revaxis)
. Réactions de type allergique . Hyperthermie . Myalgie = 10% . Méningo-encéphalite : exceptionnelle	. La vaccination est effectuée dans un centre agréé (voir liste) . Voyageur venant ou se rendant : en Afrique tropicale ou Amérique tropicale . Vaccination systématique en zone d'endémie	. Déficits immunitaires . Allergie vraie à l'œuf
. Réactions locales éphémères : 20% des cas . Hyperthermie : 3 - 12%	. Vaccination systématique des sujets âgés . Groupes à hauts risques . Femmes enceintes . Certaines professions	. Contre-indications habituelles . Allergie à l'œuf
. Réactions locales éphémères : 10% des cas . Hyperthermie modérée 2% durée < 24 - 48 heures	Nourissons à partir de 2 mois	Aucune
. Réactions locales éphémères . Hyperthermie modérée durée < 24 - 48 heures	. Nourissons à partir de 2 mois . Vaccination systématique de tous les enfants avant 13 ans . Vaccination des groupes à risque	. Infections fébriles sévères . Hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin
. Réactions locales éphémères . Hyperthermie modérée durée < 24 - 48 heures	. Adultes non immuns voyageant en zone d'endémie . Toxicomanie IV . Polytransfusés	. Infections fébriles sévères . Hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin
Réactions locales : au point d'injection : douleurs, rougeur, œdème, hyperthermie > à 38°, réaction anaphylactique, troubles gastro-intestinaux	Prévention du cancer du col de l'utérus et des lésions cervicales dues aux HPV 6, 11, 16 et 18 chez les jeunes filles de 14 ans et les jeunes femmes de 15 à 23 ans	. Hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin . A différer en cas de maladies fébriles sévères ou en cas de forte réaction après l'administration d'une dose
Rares réactions locales	. Groupes particulièrement exposés . En cas de méningo A ou C . Pour voyageurs en zone d'endémie	Aucune

(suite)

TABLEAU SYNOPTIQUE										
Vaccin		État du vaccin	Mode d'administration	Age début vaccination	Nombre d'injections	Rappel	Rappels ultérieurs	Efficacité sérologique		
Dénomination	Type Souche							Méthode de titrage	Seuil de protection	% séro-conversion
Méningo C conjugué	Conjugué CRM 197 oligosaccharidique adsorbé	Liquide ou poudre + solvant	IM	. 2 - 12 mois . > 12 mois	2 1	–	–	ABS > ou égale à 1/8 Elisa : IgG anticapsulaires > à 1 µg/ml	> 1/8 > 1 µg/ml	88-98%
Oreillons	Jeryl Lyne	Lyophilisé	S.C ou I.M	12 mois associé aux vaccins rougeole rubéole	2			Plages optimisées S.N	1/60 1/8	95-98%
Polio inactivé injectable	Salk V.V.I.	Liquide : adsorbé lorsqu'il est associé avec D.T.CoqGe ou ac	S.C ou I.M	2 mois	3	1 à 2 ans après 3 ^e injection	Enfants : - 6-11 ans - 16-18 ans Adultes : - tous les 10 ans	S.N.	1/8	98-100%
Polio buccal	Sabin V.V.A.	Liquide	Buccale	Non recommandé en primo-vaccination	3 prises orales en cas d'épidémie (n'est plus utilisé en France)	1 à 2 ans après la 3 ^e ingestion		S.N.	1/8	98-100%
Pneumo-23	Polysach. 23 sérotypes	Liquide	S.C ou I.M	18 mois avant si nécessité avec risque d'échec	1	Après 3 ans	3 ans	RIA	> 300 µg/ml	85-90%
Pneumo-coque conjugué	Polysach. 7 sérotypes	Lyophilisé	IM	. 2 mois . 3 mois . 4 mois	3	12-15 mois –	–	RIA Elisa Ac IgG	< 0,15 µg Taux x 2 fois	90-95% (Ac anti-capsulaires de type RIA)
Rage (préventive)	Pittman Moore V.V.I.	Lyophilisé	S.C ou I.M	Tout âge réservé aux personnes exposées	3 J0, J7, J28	1 an	5 ans	S.N. RFFIT	>0,50	100%
Rage (post-exposition) TT	Pittman Moore V.V.I.	Lyophilisé	S.C ou I.M	Tout âge réservé aux centres antirabiques	6	-	En cas de morsure	S.N. RFFIT	>0,50	98-100%
Rougeole	Schwarz V.V.A.	Lyophilisé	S.C ou I.M	12 mois associé aux vaccins rougeole rubéole	2 (M0-M1)	0	0	IHA	>1/10	90-95%

PAR VACCINS		
Effets secondaires	Principales indications	Principales contre-indications
. Réactions locales éphémères . Hyperthermie > 38°C . Diverses réactions générales	. Prévention des infections invasives des méningo C . Nourissons de 2 mois et plus . Enfants, adolescents, adultes	. Hypersensibilité aux composants du vaccin y compris l'anatoxine diphtérique . En cas de maladie fébrile aiguë (à différer)
. Hyperthermie : 6^e-12^e jour 15-20 % . Parotidites exceptionnelles : 6^e-15^e jour	. Enfants des deux sexes dès l'âge de 12 mois . Tous sujets réceptifs	. Déficit immunitaire . Allergie à l'œuf . Injection de gammaglobulines : attendre 6 semaines . Grossesse
Absence de réactions secondaires	. Vaccination systématique . Vaccination de rappel . Vaccination dans certaines professions . En cas de voyage en zone d'endémie (personnes non immunisées)	Aucune
Absence de réactions cliniques, cependant possibilités de polio paralytique évaluées à : - 1 pour 8 millions de doses chez les vaccinés - 1 pour 5 millions de doses dans l'entourage d'un vacciné	. Vaccination systématique . Vaccination dans certaines professions	. Grossesse . Déficits immunitaires . Diarrhées
. Réactions locales transitoires . Possibilités phénomène d'Arthus, si rappel avant 3 ans	. Asplénie fonctionnelle ou chir. . Personnes âgées . Diabétique, cirrhotique . Maladies rénales	. Contre-indications habituelles . Vaccination antipneumoque datant de moins de 3 ans
. Réaction au site d'injection . Hyperthermie . Sensibilité douloureuse après rappel . Somnolence	Nourissons des deux sexes dès 2 mois	. Contre indications habituelles . Hypersensibilité à l'anatoxine diphtérique et à l'un des excipients
. Réactions locales: induration érythème : 10-15% . Hyperthermie > 37,5°C rare	. Sujets vivant en zone contaminée . Certaines professions	Aucune
. Réactions locales rares . Réactions générales exceptionnelles . Cas exceptionnels de sensibilisation	Sujets mordus, griffés par un animal enragé ou suspect de rage	Aucune
. Hyperthermie : 6-12 jours après vac. 15-20% . Convulsions hyperpyrétiques 1%	. Enfants âgés d'un an ou plus . On peut vacciner dès 9 mois dans les collectivités . Tous sujets réceptifs	. Déficit immunitaire . Allergie vraie à l'œuf . Injection récente de gammaglobulines inférieure à 6 semaines . Grossesse

(suite)

TABLEAU SYNOPTIQUE										
Vaccin		État du vaccin	Mode d'administration	Age début vaccination	Nombre d'injections	rappel	Rappels ultérieurs	Efficacité sérologique		
Dénomination	Type Souche							Méthode de titrage	Seuil de protection	% séro-conversion
Rubéole	RA 27/3 V.V.A.	Lyophilisé	S.C ou I.M	12 mois associé aux vaccins rougeole rubéole	2 (M0-M1)	3-6 ans	6 ans ou 11-13 ans pour les non vaccinés	IHA	>1/20	95-100%
Rotavirus	G1, G2, G3, G4	Solution buvable tube unidosé (2ml)	voie buccal	6 semaines	voie buccale	—	—	IgA sérique antirotavirus	—	95-100%
Tétanos	Anatoxine	Liquide adsorbé simple ou associé	S.C ou I.M	2 mois	2 mois	1 an après 3 ^e injection	Tous les 10 ans (adultes)	RIA	0,01U.I./ml	100%
Typhoïde (Typhim Vi)	Poly-saccharide Vi	Liquide	S.C ou I.M	2 ans	1	3 ans après	Tous les 3 ans pour les personnels de laboratoire de biologie médicale	RIA	Apparition des anti-corps	90-95%
Varicelle	Souche OKA	Lyophilisé	S.C	Avant l'âge de 1 an	2	?	?	FAMA Elisa	2 Unités > 0,6 U	95-100%
Variole	Vaccination suspendue en France depuis mai 1984 (in memoriam)									

Tableau synoptique par vaccin

PAR VACCINS		
Effets secondaires	Principales indications	Principales contre-indications
. Hyperthermie 15-21 jours après vaccination . Arthralgies 15-21 jours après vaccination augmentent avec l'âge . Adénopathies	. Enfants des deux sexes dès l'âge de 12 mois . Jeunes femmes non vaccinées en âge de procréer . Jeunes femmes réceptives	. Déficit immunitaire . Grossesse . Injection récente de gammaglobulines inférieure à 6 semaines
Infection des voies respiratoires hautes diarrhées, vomissements, fièvre, éruption cutanée	Prévention des gastro-entérites à rotavirus	Antécédent d'invagination intestinale, hyperthermie ou diarrhée aigue (à différer)
. Réactions locales éphémères . Accidents anaphylactiques exceptionnels	. Vaccination systématique . Vaccination à l'occasion d'une blessure . Obligation professionnelle	Aucune
. Réactions locales < 10% . Fièvre < 1%	Individus particulièrement exposés	Déconseillé avant l'âge de 2 ans
. Réactions locales 15 à 18% . Fièvre < 5% . Vésicules 14%	Enfants avec hémopathie maligne ou tumeur maligne solide	. Enfants infectés par le VIH ayant moins de 500 LT/mm³ . Enfants ayant une aplasie médullaire

Liste des centres de traitement antirabique

01 – Ain

Centre hospitalier de Fleyriat
Service des urgences
900, route de Paris
01012 Bourg-en-Bresse
Tél. : 04 74 45 41 83
Fax : 04 74 45 41 90

02 – Aisne

Centre antirabique
Centre hospitalier général
Service d'accueil des urgences
Rue Marcellin Berthelot
02001 Laon Cedex
Tél. : 03 23 24 34 97
Fax : 03 23 24 32 97

Centre antirabique
Centre hospitalier général
Service d'accueil des urgences
1, avenue Michel de l'Hôpital
BP 608
02321 Saint-Quentin Cedex
Tél. : 03 23 06 72 02
Fax : 03 23 06 72 62

03 – Allier

Centre antirabique
Centre hospitalier Moulin-Yzeure
10, avenue du Général de Gaulle
BP 609
03006 Moulin Cedex
Tél. : 04 70 35 77 79
Fax : 04 70 35 76 34

06 – Alpes-Maritimes

Centre antirabique
Hôpital de Cimiez
4, avenue Reine Victoria
BP 1179

06003 Nice Cedex 1

Tél. : 04 92 03 44 11

Fax : 04 92 03 42 71

07 – Ardèche

Centre antirabique
Centre hospitalier d'Annonay
Rue Bon Pasteur
07100 Annonay
Tél. : 04 75 67 35 00
Fax : 04 75 67 89 08

08 – Ardennes

Centre antirabique
Centre hospitalier de Charleville
45, avenue de Manchester
08000 Charleville-Mézières
Tél. : 03 24 58 78 06 ou 14
Fax : 03 24 58 78 11

Centre antirabique
Centre hospitalier de Sedan
Service des urgences
3, avenue du Général Marguerite
CS 40903
08209 Sedan Cedex
Tél. : 03 24 22 80 06
Fax : 03 24 22 80 69

10 – Aube

Centre hospitalier général
Service des urgences
101, avenue Anatole France
BP 178
10003 Troyes Cedex
Tél. : 03 25 49 49 08
Fax : 03 25 49 49 50

13 – Bouches-du-Rhône

Centre antirabique
CHRU Hôpital Nord
Service des maladies tropicales et infectieuses
Chemin des Bourelly
13915 Marseille Cedex 20
Tél. : 04 91 96 89 11
Fax : 04 91 96 89 38

14 – Calvados

Unité des maladies infectieuses et tropicales
Centre hospitalier régional universitaire
Avenue de la Côte de Nacre
14033 Caen Cedex 9
Tél. : 02 31 06 47 14 ou 18 ou 02 31 06 52 18
Fax : 02 31 06 54 39

15 – Cantal

Centre antirabique
Centre hospitalier Henri Mondor
Centre départemental de vaccination
50, avenue de la République
BP 229
15002 Aurillac Cedex
Tél. : 04 71 46 56 28
Fax : 04 71 46 82 47

16 – Charente

Antenne antirabique
Centre hospitalier d'Angoulême
Service de médecine interne
16470 Saint-Michel
Tél. : 05 45 24 40 91
Fax : 05 45 24 60 98

18 – Cher

Centre antirabique
Centre hospitalier Jacques Cœur
145, avenue François Mitterrand
BP 603
18020 Bourges Cedex
Tél. : 02 48 48 49 42/43
Fax : 02 48 48 48 02

21 – Côte-d'Or

Centre antirabique
CHU Dijon

Service des maladies infectieuses et tropicales
10, boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny
BP 77908
21079 Dijon Cedex
Tél. : 03 80 29 33 05
Fax : 03 80 29 36 38

22 – Côte-d'Armor

Centre antirabique
Hôpital Yves Le Foll
Centre hospitalier de Saint Brieuc
Service de médecine interne et des maladies infectieuses
22027 Saint-Brieuc Cedex 1
Tél. : 02 96 01 76 59
Fax : 02 96 01 73 35

23 – Creuse

Centre antirabique
Centre hospitalier de Guéret
Service des urgences
Samu 23 Smur Cesu
39, avenue de la Sénatorerie
BP 159
23011 Guéret Cedex
Tél. : 05 55 51 70 30
Fax : 05 55 51 70 67

25 – Doubs

Centre antirabique
Hôpital Saint Jacques
Service des maladies infectieuses et tropicales
2, place Saint Jacques
25030 Besançon Cedex
Tél. : 03 81 21 82 09
Fax : 03 81 21 87 72

Centre antirabique
Centre hospitalier de Pontarlier
Urgences Smur
2, faubourg Saint Étienne
BP 329
25304 Pontarlier Cedex
Tél. : 03 81 38 53 60
Fax : 03 81 38 53 41

26 – Drôme

Antenne de traitement antirabique
Centre hospitalier de Valence
Service des vaccinations
179, boulevard du Maréchal-Juin
26000 Valence
Tél. : 04 75 75 75 71

CHRU de Pontchaillou
Clinique des maladies infectieuses et réanimation
médicale
2, rue Henri le Guillou
35033 Rennes Cedex 9
Tél. : 02 99 28 95 64 ou 42 38
Fax : 02 99 28 24 52

29 – Finistère

Centre antirabique
CHU La Cavale Blanche
Service des maladies infectieuses
Boulevard Tanguy Prigent
29602 Brest Cedex
Tél. : 02 98 34 71 91
Fax : 02 98 34 71 93

36 – Indre

Centre antirabique
Centre hospitalier général de Châteauroux
Service de médecine interne D
216, avenue de Verdun
BP 585
36019 Châteauroux Cedex
Tél. : 02 54 29 66 76
Fax : 02 54 29 60 60

31 – Haute-Garonne

Centre antirabique
Hôpital Purpan
Service des maladies infectieuses et
tropicales
Place du Docteur Baylac
31059 Toulouse Cedex
Tél. : 05 61 77 21 62
Fax : 05 61 77 93 06

37 – Indre-et-Loire

Centre antirabique
CHU Bretonneau
Service des maladies infectieuses
2 bis, boulevard Tonnellé
37044 Tours Cedex 09
Tél. : 02 47 47 37 14 ou 66
Fax : 02 47 47 37 31

33 – Gironde

Centre antirabique
Hôpital Pellegrin
Fédération des maladies infectieuses et tropicales
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex
Tél. : 05 56 79 55 23 ou 78
Fax : 05 56 79 61 73

38 – Isère

Centre antirabique
CHU de Grenoble
BP 217
38043 Grenoble Cedex 9
Tél. : 04 76 76 54 45
Fax : 04 76 76 59 06

34 – Hérault

Centre antirabique
Hôpital Gui De Chauliac
Service des maladies infectieuses et tropicales
80, avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier Cedex 5
Tél. : 04 67 33 77 05
Fax : 04 67 33 77 21

39 – Jura

Antenne antirabique
CHG – Service de médecine 5
55, rue du Dr Jean-Michel
BP 364
39016 Lons-le Saunier Cedex
Tél. : 03 84 35 60 43
Fax : 03 84 35 60 77

35 – Île-et-Vilaine

Centre antirabique

41 – Loir-et-Cher

Centre antirabique
Centre hospitalier de Blois

Service onco-hématologie
13, mail Pierre Charcot
41016 Blois Cedex
Tél. : 02 54 55 64 05 ou 15 ou 16

42 – Loire

Centre antirabique
Centre hospitalier de Roanne
Service des urgences
28, rue de Charlieu
BP 511
42328 Roanne Cedex
Tél. : 04 77 44 33 02 ou 31 10
Fax : 04 77 23 72 42

Centre antirabique
Hôpital Bellevue
Pavillon 1 bis
Boulevard Pasteur
42055 Saint-Étienne Cedex 2
Tél. : 04 77 42 77 22
Fax : 04 77 12 78 24

43 – Haute-Loire

Centre antirabique
Centre hospitalier Docteur Émile Roux
Service d'accueil des urgences
Boulevard du Docteur Chantermesse
43012 Le Puy-en-Velay Cedex
Tél. : 04 71 04 38 85
Fax : 04 71 04 35 62

44 – Loire-Atlantique

Centre antirabique
Centre hospitalier universitaire
Place Alexis Ricordeau
44035 Nantes Cedex 01
Tél. : 02 40 08 33 57
Fax : 02 40 08 30 79

45 – Loiret

Centre antirabique
Hôpital de la Source
14, avenue de l'Hôpital
BP 6709
45067 Orléans Cedex 2
Tél. : 02 38 51 43 61
Fax : 02 38 51 49 63

49 – Maine-et-Loire

Centre antirabique
Centre hospitalier universitaire
Service des maladies infectieuses et tropicales
4, rue Larrey
49033 Angers Cedex 01
Tél. : 02 41 35 36 57 ou 32 79
Fax : 02 41 35 34 45

51 – Marne

Centre antirabique
Hôpital Robert Debré
CHRU de Reims
Avenue du Général Koenig
51092 Reims Cedex
Tél. : 03 26 78 71 90 ou 94 22 ou 31 29
Fax : 03 26 78 40 90

52 – Haute-Marne

Centre antirabique
Centre hospitalier de Chaumont
2 rue Jeanne d'Arc
BP 514
52014 Chaumont Cedex
Tél. : 03 25 30 70 17
Fax : 03 25 30 70 67

53 – Mayenne

Centre antirabique
Centre hospitalier de Laval
Service de médecine 7 C
33, rue du Haut Rocher
BP 1525
53015 Laval Cedex
Tél. : 02 43 66 50 80
Fax : 02 43 66 50 36

54 – Meurthe-et-Moselle

Centre antirabique
CHU de Nancy
Hôpital de Brabois
Service des maladies infectieuses et tropicales
Tour PL Drouet
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex
Tél. : 03 83 15 40 06
Fax : 03 83 15 35 34

55 – Meuse

Centre antirabique
Centre hospitalier de Verdun
Service des admissions et des urgences
2, rue D'Anthouard
BP 713
55107 Verdun Cedex
Tél. : 03 29 83 83 83
Fax : 03 29 83 27 80

57 – Moselle

Centre antirabique
CHR Hôpital Bon Secours
1, place Philippe de Vigneulles
BP 81065
57038 Metz Cedex 01
Tél. : 03 87 55 39 97
Fax : 03 87 55 36 20

58 – Nièvre

Centre antirabique
Centre hospitalier de Nevers
Hôpital Pierre Bérégovoy Pôle A
Département médecine interne et maladies infectieuses
1, boulevard de l'Hôpital
BP 649
58033 Nevers Cedex
Tél. : 03 86 93 72 00
Fax : 03 86 93 72 35

59 – Nord

Centre antirabique
Institut Pasteur de Lille
1, rue du Pr. Calmette
BP 245
59019 Lille Cedex
Tél. : 03 20 87 79 80
Fax : 03 20 87 71 38

60 – Oise

Centre antirabique
Centre hospitalier
Service d'accueil et des urgences
8, avenue Henri Adnot
ZAC de Mercières
60321 Compiègne Cedex
Tél. : 03 44 23 63 88
Fax : 03 44 23 63 86

63 – Puy-de-Dôme

Centre antirabique
CHU Hôtel Dieu
Pavillon Villemin Pasteur
Boulevard Léon Malfreyt
63058 Clermond-Ferrand Cedex 1
Tél. : 04 73 75 00 65 ou 70
Fax : 04 73 75 00 69

64 – Pyrénées-Atlantiques

Centre antirabique
Centre hospitalier
Service de médecine II
4, boulevard Hauterive
BP 1156
64011 Pau Université Cedex
Tél. : 05 59 92 49 13
Fax : 05 59 72 67 15

65 – Hautes-Pyrénées

Antenne antirabique
CHIC Tarbes-Vic-en-Bigorre
Boulevard de-Lattre-de-Tassigny
BP 1330
65013 Tarbes Cedex
Tél. : 05 62 51 48 85
Fax : 05 62 51 58 48

66 – Pyrénées-Orientales

Centre antirabique
Hôpital Saint-Jean
Service des maladies infectieuses et tropicales
20, avenue du Languedoc
66046 Perpignan
Tél. : 04 68 61 66 33

67 – Bas-Rhin

Centre antirabique
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Service d'hygiène et de médecine préventive UF 1303
1, place de l'Hôpital
67000 Strasbourg Cedex
Tél. : 03 90 24 38 39
Fax : 03 90 24 38 53

68 – Haut-Rhin

Antenne antirabique
Centre hospitalier Émile-Muller
Service endoscopie
20, du Dr Laennec
BP 1370
68070 Mulhouse Cedex
Tél. : 03 89 64 70 35
Fax : 03 89 64 70 10

69 – Rhône

Centre antirabique
ISBA Santé Prévention
7, rue Jean Marie Chavant
60007 Lyon
Tél. : 04 72 76 88 66
Fax : 04 72 76 88 60

71 – Saône-et-Loire

Centre antirabique
Centre hospitalier de Châlon-sur-Saône
7, quai de l'Hôpital
BP 120
73321 Châlon-sur-Saône Cedex
Tél. : 03 85 44 65 84
Fax : 03 85 44 67 20

72 – Sarthe

Centre antirabique
Centre hospitalier
Service des urgences
Unité 53 Médecine X UF 4208
194, avenue Rubillard
72037 Le Mans Cedex
Tél. : 02 43 43 27 99
Fax : 02 43 43 24 39

73 – Savoie

Centre hospitalier de Chambéry
Espace Santé Publique
BP 1125
73011 Chambéry Cedex
Tél. : 04 79 96 51 31
Fax : 04 79 96 51 47

74 – Haute-Savoie

Centre hospitalier d'Annecy

1, avenue de l'Hôpital Metz Tessy
BP 90074
74374 Pringy Cedex
Tél. : 04 50 63 63 63

75 – Paris

Centre antirabique de l'Institut Pasteur
209-211, rue de Vaugirard
75015 Paris
Tél. : 0 890 710 811

76 – Seine-Maritime

Centre antirabique
Hôpital Charles Nicolle
1, rue Germont
76031 Rouen Cedex
Tél. : 02 32 88 66 80
Fax : 02 32 88 81 28

77 – Seine-et-Marne

Centre antirabique
Centre hospitalier Marc Jacquet
Service de réanimation
77011 Melun Cedex
Tél. : 01 64 71 60 02 ou 26
Fax : 01 64 71 62 14

79 – Deux-Sèvres

Antenne antirabique
Fédération médecine réanimation
Centre hospitalier
Unité d'infectiologie
40, avenue Charles-de-Gaulle
79021 Niort Cedex
Tél. : 05 49 78 30 88
Fax : 05 49 78 35 63

80 – Somme

Centre antirabique
CHRU Amiens
Service d'accueil des urgences
Place Victor Pauchet
80054 Amiens Cedex 1
Tél. : 03 22 66 83 85
Fax : 03 22 66 83 89

83 – Var

Centre antirabique
Hôpital d'instruction des armées Sainte Anne
Service de biologie médicale
2, boulevard Sainte Anne
BP 600
83800 Toulon Naval
Tél. : 04 94 09 92 06
Fax : 04 94 09 96 37

86 – Vienne

Centre antirabique
CHU La Milétrie
Service des maladies infectieuses
350, avenue Jacques Cœur
BP 577
86021 Poitiers Cedex
Tél. : 05 49 44 38 26/40 04
Fax : 05 49 44 45 11

87 – Haute-Vienne

Centre antirabique
Hôpital universitaire Dupuytren
Service des maladies infectieuses et tropicales
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Tél. : 05 55 05 66 61
Fax : 05 55 05 66 48

88 – Vosges

Centre antirabique
Centre hospitalier Jean Monnet
Fédération de médecine interne
3, avenue Robert Schuman
88021 Épinal Cedex
Tél. : 03 29 68 73 02
Fax : 03 29 31 05 16

Centre antirabique
Hôpital Saint Charles
26, rue du Nouvel Hôpital
88187 Saint-Dié Cedex
Tél. : 03 29 52 83 99
Fax : 03 29 52 83 91

89 – Yonne

Centre antirabique
Centre hospitalier d'Auxerre

Service des urgences
2, boulevard de Verdun
89011 Auxerre
Tél. : 03 86 94 54 04
Fax : 03 86 48 45 55

90 – Territoire de Belfort

Centre antirabique
Centre hospitalier général de Belfort Montbéliard
Site de Belfort
Service SAMU urgences accueil
14, rue de Mulhouse
90016 Belfort Cedex
Tél. : 03 84 57 40 01
Fax : 03 84 57 44 00

2A – Corse-du-Sud

Antenne rabique
Conseil général
CHR – Centre départemental de vaccination
Cours Napoléon
20000 Ajaccio
Tél. : 04 95 29 15 92
Fax : 04 95 29 15 93

2B – Haute-Corse

Centre antirabique
Service communal d'hygiène et de santé
3, avenue de Pierre Guidichelli
24410 Bastia Cedex
Tél. : 04 95 55 97 60
Fax : 04 95 55 97 61

971 – Guadeloupe

Centre antirabique
Institut Pasteur de Guadeloupe
Morne Jolivière
BP 484
97139 Abymes Cedex
Guadeloupe
Tél. : 05 90 89 69 40
Fax : 05 90 89 69 41

973 – Guyane

Centre antirabique
Institut Pasteur de Guyane
BP 6010

Annexes

97306 Cayenne Cedex
Tél. : 05 94 29 26 02
Fax : 05 94 30 99 16

Antenne antirabique
Centre de santé
97340 Grand Santi
Tél. : 0594 37 41 02

Antenne antirabique
Centre médico-chirurgical
Avenue Léopold-Héder
97310 Kourou
Tél. : 0594 32 15 55
et 0594 37 20 94

Antenne antirabique
Centre de santé
Rue Léonard-Domerger
97370 Maripasoula
Tél. : 0594 37 20 49

Antenne antirabique
Centre de santé
97313 Saint-Georges-de-l'Oyapock
Tél. : 0594 37 00 68

Antenne antirabique
Centre hospitalier
Avenue du Général-de-Gaulle
97320 Saint Laurent-du-Maroni
Tél. : 0594 34 10 37

974 – Réunion

Centre antirabique
Centre hospitalier départemental Félix Guyon
Service de médecine interne
Bellepierre
97405 Saint-Denis Cedex
La Réunion
Tél. : 02 62 90 54 50
Fax : 02 62 90 77 88

Liste des centres de vaccination anti-amarile

01 – Ain

Centre hospitalier
Service des consultations externes
900, route de Paris
01012 Bourg-en-Bresse Cedex
Tél. : 04 74 45 43 58

CHU de l'Archet
151, route de Saint Antoine de Ginestière
06202 Nice Cedex 1
Tél. : 04 92 03 56 11

02 – Aisne

Centre hospitalier
Rue Marcelin Berthelot
02000 Laon
Tél. : 03 23 24 33 16

07 – Ardèche

Centre hospitalier d'Annonay
Médecine D
BP 119
07103 Annonay Cedex
Tél. : 04 75 67 35 95

Centre hospitalier
Avenue Michel de l'Hôpital
02100 Saint-Quentin
Tél. : 03 23 06 73 83

08 – Ardennes

Centre hospitalier de Corvisart
Service de médecine interne
28, rue d'Aubilly
08011 Charleville-Mézières Cedex
Tél. : 03 24 56 78 14

05 – Hautes-Alpes

Centre hospitalier des Escartons
Service de médecine gériatrie santé publique
hémovigilance
25, avenue Adrien Daurelle
05105 Briançon Cedex
Tél. : 04 92 25 34 85

10 – Aube

Centre hospitalier général
101, avenue Anatole France
10000 Troyes
Tél. : 03 25 49 48 04

06 – Alpes-Maritimes

Centre de vaccinations internationales
Aéroport Nice Côte d'Azur
06000 Nice
Tél. : 04 93 21 38 81

Centre de vaccinations internationales
CHU de Nice
Hôpital de Cimiez
Service d'hygiène hospitalière
4, avenue Reine Victoria
BP 1179
06003 Nice Cedex 1
Tél. : 04 92 03 44 11

12 – Aveyron

Direction de la solidarité
départementale
Centre départemental des vaccinations et conseils
aux voyageurs
4, rue de Paraire
12031 Rodez Cedex 9
Tél. : 05 65 73 68 14

13 – Bouches-du-Rhône

CHRU Hôpital Nord
Service des maladies tropicales et infectieuses
Chemin des Bourelly

13915 Marseille Cedex 20

Tél. : 04 91 96 89 11

Hôpital d'instruction des armées Laveran
4, boulevard A. Laveran

BP 50

13998 Marseille

Tél. : 04 91 61 73 54 ou 56

Service communal d'hygiène et de santé
Monument Sec

6, avenue Pasteur

13616 Aix-en-Provence Cedex 01

Tél. : 04 42 91 94 87

Service communal d'hygiène et de santé
34, boulevard Émile Zola

13637 Arles Cedex

Tél. : 04 90 49 35 00

Service communal d'hygiène et de santé
23, rue Louis Astruc

13005 Marseille

Tél. : 04 91 55 32 80

14 – Calvados

Unité des maladies infectieuses et tropicales
Centre hospitalier régional universitaire

Avenue de la Côte de Nacre

14033 Caen Cedex 9

Tél. : 02 31 06 47 14 ou 18 ou 02 31 06 52 18

15 – Cantal

Centre hospitalier Henri Mondor

Service des urgences

BP 229

50, avenue de la République

15000 Aurillac

Tél. : 04 71 46 56 56

16 – Charente

Centre de prévention de la Charente

Service départemental de vaccination

8, rue Léonard Jarraud

16000 Angoulême

Tél. : 05 45 90 76 05

17 – Charente-Maritime

Centre de vaccination

16, place Saint Michel

17000 La Rochelle

Tél. : 05 46 51 51 43

18 – Cher

Centre hospitalier Jacques Cœur

145, avenue François Mitterand

18016 Bourges Cedex

Tél. : 02 48 48 49 42 ou 43

19 – Corrèze

Service communal d'hygiène et de santé

13, rue du Docteur Massénat

19100 Brive

Tél. : 05 55 24 03 72

21 – Côte-d'Or

CHRU du Bocage (hôpital d'enfants)

Service des maladies infectieuses et tropicales

10, boulevard du Maréchal de Lattre de Tassigny

21034 Dijon Cedex

Tél. : 03 80 29 34 36

22 – Côtes-d'Armor

Centre médico social Abel Violette

CSD Saint-Brieuc Couronne

Services vaccinations et conseils aux voyageurs

76, rue de Quintin

22021 Saint-Brieuc

Tél. : 02 96 60 80 60

24 – Dordogne

Centre départemental de vaccination

17, rue Louis Blanc

24000 Périgueux

Tél. : 05 53 53 22 65

25 – Doubs

Hôpital Saint Jacques

Service des maladies infectieuses et tropicales

2, place Saint Jacques

25030 Besançon Cedex

Tél. : 03 81 21 82 09

Centre hospitalier général
2, faubourg Saint Étienne
25300 Pontarlier
Tél. : 03 81 38 53 60

26 – Drôme

Commune de Valence
Direction d'hygiène-santé-environnement
1, place Louis le Cadonnel
26000 Valence
Tél. : 04 75 79 22 11

27 – Eure

Centre hospitalier général
17, rue Saint-Louis
27000 Evreux
Tél. : 02 32 33 80 52

28 – Eure et Loire

Les Hôpitaux de Chartres
Hôpital Fontenoy
BP 407
28018 Chartres
Tél. : 02 37 30 37 13

29 – Finistère

Hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre
Rue du Colonel-Fonferrier
29240 Brest Naval
Tél. : 02 98 43 70 00 ou 73 24

Centre hospitalier de Cornouaille
Quimper Concarneau
Service de médecine interne
1, avenue Yves Thépot
BP 1757
29107 Quimper Cedex
Tél. : 02 98 52 62 90

30 – Gard

Pôle promotion santé
Centre Geneviève de Gaulle-Anthoniaz
65 bis, rue de la République
30900 Nîmes
Tél. : 04 66 28 40 40

31 – Haute-Garonne

Hôpital Purpan
Service des maladies infectieuses
Place du Docteur Baylac
31059 Toulouse Cedex 9
Tél. : 05 61 77 21 62 ou 24 09

Service communal d'hygiène et de santé
17, place de la Daurade
31040 Toulouse Cedex
Tél. : 05 61 22 23 45

33 – Gironde

Hôpital Saint André
Service santé voyages
86, cours d'Albert
33000 Bordeaux
Tél. : 05 56 79 58 17

Espace santé voyages
Centre international de vaccination
9, rue Condé
33000 Bordeaux
Tél. : 05 56 01 12 36

Hôpital d'instruction des armées Robert-Picqué
351, route de Toulouse
33140 Villenave-d'Ornon
Tél. : 05 56 84 70 99

34 – Hérault

Institut Bouisson Bertrand
778, rue de la Croix Verte
Parc Euromédecine
34196 Montpellier
Tél. : 04 67 84 74 20

Service communal de santé publique
Caserne Saint Jacques
Avenue de la Marne
Cour Marengo
34500 Béziers
Tél. : 04 67 36 81 00

Centre médical des entreprises travaillant à l'extérieur
Antenne de Montpellier Baillarguet
Avenue Agropolis
34980 Montferrier-sur-Lez
Tél. : 04 67 59 38 92

CHU de Montpellier
Hôpital Gui De Chauliac
Service des maladies infectieuses et
tropicales
80, avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier Cedex 5
Tél. : 04 67 33 77 05

35 – Île-et-Vilaine

CHU de Rennes
Hôpital Pontchaillou
Centre de conseils aux voyageurs et vaccination
antiamarile
2, rue Henri Le Guillou
35033 Rennes Cedex 9
Tél. : 02 99 28 43 23

36 – Indre

Centre hospitalier général de Chateauroux
Service de médecine interne D
216, avenue de Verdun
BP 585
36019 Chateauroux Cedex
Tél. : 02 54 29 66 76

37 – Indre-et-Loire

CHU Bretonneau
Service des maladies infectieuses
2 bis, boulevard Tonnellé
37044 Tours Cedex 09
Tél. : 02 47 47 37 14 ou 66
Fax : 02 47 47 37 31

38 – Isère

CHU de Grenoble
BP 217
38043 Grenoble Cedex 9
Tél. : 04 76 76 54 45
Fax : 04 76 76 59 06

Centre de vaccinations internationales
Service communal d'hygiène et de santé
33, rue Joseph Chanrion
38000 Grenoble
Tél. : 04 76 03 43 43

ISBA Santé Prévention
Centre de vaccinations internationales

31, rue des Glairons
38400 Saint-Martin-d'Hyères
Tél. : 04 76 63 27 27

40 – Landes

Centre hospitalier de Dax
Boulevard Yves du Manoir
BP 323
40107 Dax Cedex
Tél. : 05 58 91 48 51

41 – Loir-et-Cher

Centre hospitalier de Blois
Mail Pierre Charcot
41016 Blois Cedex
Tél. : 02 54 55 66 33

42 – Loire

Centre hospitalier universitaire
Hôpital de Bellevue
Service des maladies infectieuses
et tropicales
25, boulevard Pasteur
42055 Saint-Étienne Cedex 2
Tél. : 04 77 12 77 89

Centre hospitalier de Roanne
Service de médecine interne
28, rue de Charlieu
BP 511
42328 Roanne Cedex
Tél. : 04 77 44 30 74

44 – Loire-Atlantique

Centre hospitalier universitaire
Immeuble le Tourville
5, rue Yves Bocquien
44093 Nantes Cedex 01
Tél/fax : 02 40 08 30 75

Centre hospitalier général
Service des urgences
Boulevard de l'Hôpital
44606 Saint-Nazaire Cedex
Tél. : 02 40 90 62 66

45 – Loiret

Centre hospitalier régional
Hôpital de la Source
14, avenue de l'Hôpital
BP 6709
45067 Orléans-La-Source
Tél. : 02 38 51 43 61

46 – Lot

Centre hospitalier de Cahors
335, rue du Président-Wilson
BP 269
46005 Cahors Cedex 9
Tél. : 05 65 20 50 21

49 – Maine-et-Loire

Centre hospitalier universitaire
Centre de vaccinations internationales
4, rue Larrey
49933 Angers Cedex 09
Tél. : 02 41 35 36 57

50 – Manche

Centre hospitalier public du Cotentin
Site de Valognes
1, avenue du 8 mai 1945
50700 Valognes
Tél. : 02 33 95 70 00

51 – Marne

CHRU de Reims
Hôpital Robert Debré
Avenue du Général Koenig
51100 Reims
Tél. : 02 33 92 78 12

53 – Mayenne

Centre hospitalier de Laval
Service des consultations de médecine
33, rue du Haut-Rocher
53015 Laval Cedex
Tél. : 02 43 66 51 53

54 – Meurthe-et-Moselle

CHU de Nancy
Hôpitaux de Brabois

Service des maladies infectieuses et tropicales
Tour P.L. Drouet
54511 Vandœuvre-lès-Nancy
Tél. : 03 83 15 35 14

56 – Morbihan

Centre hospitalier de Bretagne Sud
27, rue du Docteur Lettry
BP 2233
56322 Lorient Cedex
Tél. : 02 97 12 00 12

57 – Moselle

Hôpital d'instructions des armées Legouest
Médecine des voyages
27, avenue de Plantières
BP 10
57998 Metz-Armées
Tél. : 03 87 56 48 62

58 – Nièvre

Centre hospitalier de Nevers
Consultation des voyageurs, pôle 4
1, boulevard de l'Hôpital
58033 Nevers
Tél. : 03 86 93 72 00

59 – Nord

Centre hospitalier de Tourcoing
Pavillon Trouseau
156, rue du Président René Coty
59208 Tourcoing
Tél. : 03 20 69 46 14 ou 64

Institut Pasteur de Lille
1, rue du Pr. Calmette
BP 245
59019 Lille Cedex
Tél. : 03 20 87 79 80

Centre hospitalier de Denain
Médecine interne et infectieuse
25 bis, rue Jean Jaurès
BP 225
59723 Denain Cedex
Tél. : 03 27 24 31 69

60 – Oise

Centre hospitalier Laennec
Boulevard Laennec
60109 Creil Cedex
Tél. : 03 44 61 60 00

61 – Orne

Centre hospitalier
25, rue de Fresnay
BP 354
61014 Alençon Cedex
Tél. : 02 33 32 30 69

63 – Puy-de-Dôme

CHU Hôtel Dieu
Pavillon Villemin Pasteur
Boulevard Léon Malfreyt
63058 Clermont-Ferrand Cedex 1
Tél. : 04 73 75 00 65 ou 70

64 – Pyrénées-Atlantiques

Centre hospitalier de la Côte-Basque
Avenue Jacques Loëb
64100 Bayonne
Tél. : 05 59 44 39 03

65 – Hautes-Pyrénées

Direction de la solidarité départementale
Centre de santé
1, place Ferré
BP 1324
65013 Tarbes Cedex
Tél. : 62 56 74 83

66 – Pyrénées-Orientales

Service communal d'hygiène et de santé
11, rue Émile Zola
66000 Perpignan
Tél. : 04 68 66 31 32

Centre hospitalier Saint Jean
Service des maladies infectieuses et tropicales
20, avenue du Languedoc
BP 4052
66046 Perpignan
Tél. : 04 68 61 76 46

67 – Bas-Rhin

Hôpitaux universitaires de Strasbourg
Service des vaccinations internationales et de conseils aux voyageurs
1, place de l'Hôpital
67000 Strasbourg Cedex
Tél. : 03 90 24 38 39

68 – Haut-Rhin

Centre hospitalier général Émile Muller
Service hépato gastro entérologie et médecine tropicale
BP 1070
68051 Mulhouse Cedex
Tél. : 03 89 64 70 38

69 – Rhône

Hôpital de la Croix Rousse
Service des maladies infectieuses et tropicales du Pr Peyramond
103, Grande Rue de la Croix Rousse
69317 Lyon Cedex 04
Tél. : 04 72 07 17 48

Hôpital de la Croix Rousse
Laboratoire de parasitologie du Pr François Peyron
103, Grande Rue de la Croix Rousse
69317 Lyon Cedex 04
Tél. : 04 72 07 18 69

Hôpital d'instruction des armées Desgenettes
108, boulevard Pinel
69275 Lyon Cedex 03
Tél. : 04 72 36 61 24

ISBA Santé Prévention
7, rue Jean Marie Chavant
60007 Lyon
Tél. : 04 72 76 88 66
Fax : 04 72 76 88 60

Centre de vaccination international et de médecine des voyages du Tonkin
33, cours André Philip
69100 Villeurbanne
Tél. : 04 72 82 34 00

Centre de Santé et de prévention du CDHS
26, rue du Château

69200 Vénissieux
Tél. : 04 72 50 32 61

Fondation dispensaire général de Lyon
10, rue de Sévigné
69003 Lyon
Tél. : 04 78 14 14 06 ou 04 37 45 39 20

70 – Haute-Saône

Centre hospitalier intercommunal de Haute-Saône
Site de Vesoul
Centre de médecine du voyage
Service de réanimation polyvalente et
maladies infectieuses
41, avenue Aristide Briand
70000 Vesoul Cedex
Tél. : 03 84 96 66 97

71 – Saône-et-Loire

Centre hospitalier Les Chanaux
Boulevard Louis Escande
75018 Mâcon Cedex
Tél. : 03 85 27 53 03

Centre hospitalier de Paray le Monial
Boulevard des Charmes
71604 Paray-le-Monial Cedex
Tél. : 03 85 81 85 08

72 – Sarthe

Centre de vaccination
Service Santé Environnement
4 ter, boulevard Alexandre-Oyon
Quartier Novaxis
72000 Le Mans
Tél. : 02 43 47 38 87 ou 88

73 – Savoie

Service communal d'hygiène et de santé
Immeuble Le Cristal
1, place du Forum
Chambéry le Haut
73000 Chambéry
Tél. : 04 79 72 36 40

Centre hospitalier de Chambéry
Pavillon Sainte-Hélène
5, rue Pierre et Marie Curie

73000 Chambéry
Tél. : 04 79 96 50 50

74 – Haute-Savoie

Centre hospitalier de la région d'Annecy
Centre de vaccinations internationales
1, avenue de l'Hôpital Metz Tessy
BP 90074
74374 Pringy Cedex
Tél. : 04 50 63 63 63

Centre hospitalier intercommunal Annemasse
Bonneville
Service de pneumologie infectiologie
17, rue du Jura
BP 525
74107 Annemasse Cedex
Tél. : 04 50 87 49 00

75 – Paris

Centre médico social du BTP
52, avenue du Général Michel Bizot
75012 Paris
Tél. : 01 53 33 22 22

Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10
Tél. : 0142 49 49 49

Hôpital Tenon
Services des maladies infectieuses et tropicales
Centre de vaccination fièvre jaune
4, rue de la Chine
75020 Paris
Tél. : 01 56 01 70 00

Centre de santé René Laborie
Mutuelle des réalisations sanitaires et sociales de la
communication
29, rue de Turbigo
75081 Paris Cedex 02
Tél. : 01 40 39 75 86

Centre international de visites et d'expertises
médicales
Tour Paris Lyon
209-211, rue de Bercy
75012 Paris
Tél. : 01 49 28 53 40

Centre international de visites et d'expertises
médicales
60, rue de Londres
75008 Paris
Tél. : 08 10 12 12 12

Centre de vaccination international Air France
148, rue de l'Université
75007 Paris
Tél. : 01 43 17 22 00

Centre de vaccination de la ville de Paris
13, rue Charles Bertheau
75013 Paris
Tél. : 01 45 82 50 00

Institut Pasteur
Centre de vaccinations internationales et de médecine des voyages
209-211, rue de Vaugirard
75015 Paris
Tél. : 08 90 71 08 11

Centre Montaigne Santé
53, avenue Montaigne
75016 Paris
Tél. : 01 42 25 60 31

Croix-Rouge française
22, boulevard Saint Michel
75006 Paris
Tél. : 01 42 84 43 01

Centre hospitalier universitaire Cochin
Service de parasitologie mycologie
Centre de vaccinations anti-amarile
27, rue du Faubourg Saint Jacques
74014 Paris
Tél. : 01 58 41 22 51

Institut Alfred Fournier
25, boulevard Saint Jacques
75680 Paris Cedex 14
Tél. : 01 40 78 26 00

Groupe hospitalier la Pitié-Salpêtrière
Pavillon Laveran
4, boulevard de l'Hôpital
75634 Paris Cedex 13
Tél. : 01 42 16 00 00

Hôpital Bichat Claude Bernard
Service des maladies infectieuses et tropicales
170, Boulevard Ney
75018 Paris
Tél. : 01 40 25 88 86

Hôpital des Enfants Armand Trousseau
Centre de vaccination et de conseils aux voyageurs
Service de consultation
8 28, avenue du Docteur Arnold Netter
75571 Paris Cedex 12
Tél. : 01 44 73 60 10

SCMGU SOS Médecin Île-de-France
91, boulevard de Port-Royal
75013 Paris
Tél. : 01 47 07 10 00

Unesco
7, place de Fontenoy
75007 Paris
Tél. : 01 45 68 08 58

76 – Seine-Maritime

CHU de Rouen
Hôpital Charles-Nicolle
1, rue Germont
Cours Leschevin
76031 Rouen Cedex
Tél. : 02 32 88 81 74

Centre médical François 1^{er}
1, rue Voltaire
76600 Le Havre
Tél. : 02 35 22 42 75

Centre hospitalier général
Centre anti-amaril
Pavillon René-Vincent
55 bis, rue Gustave Flaubert
76083 Le Havre Cedex
Tél. : 02 32 73 37 80

77 – Seine-et-Marne

Centre hospitalier général
Rue Fréteau de Pény
77011 Melun Cedex
Tél. : 01 64 71 60 02

78 – Yvelines

Centre hospitalier Saint-Germain
Service de médecine
20, rue Armagis
78104 Saint-Germain-en-Laye
Tél. : 01 39 27 41 25 ou 20

Centre hospitalier François-Quesney
Médecine interne et maladies infectieuses et tropicales
2, boulevard Sully
78200 Mantes-la-Jolie
Tél. : 01 34 97 43 28

79 – Deux-Sèvres

Centre hospitalier général
40, avenue Charles-de-Gaulle
79021 Niort
Tél. : 05 49 78 30 04

80 – Somme

Centre hospitalier d'Amiens
Centre de prévention des maladies transmissibles
Fernel
16, rue Fernel
80000 Amiens
Tél. : 03 22 91 39 67

81 – Tarn

Centre hospitalier général
Dispensaire de prévention sanitaire
22, boulevard Sibille
81000 Albi
Tél. : 05 63 47 44 57 ou 58

82 – Tarn-et-Garonne

Centre hospitalier de Montauban
Centre de vaccinations internationales et d'informations aux voyageurs
100, rue Léon-Cladel
BP 765
82013 Montauban Cedex
Tél. : 05 63 92 89 68

83 – Var

Hôpital d'instruction des armées Sainte Anne
2, boulevard Sainte Anne

BP 600
83800 Toulon Naval
Tél. : 04 94 09 92 52 ou 91 46 ou 97 60

Centre hospitalier intercommunal de Toulon
Service d'infectiologie
site de Chalucet
BP1412
83056 Toulon
Tél. : 04 94 22 77 41

84 – Vaucluse

Service communal d'hygiène et de santé
Service de vaccination anti-amarile
116, rue Carreterie
84000 Avignon
Tél. : 04 90 27 68 16

85 – Vendée

Service de prévention médico-sociale de Vendée
101, boulevard d'Angleterre
85000 La Roche-sur-Yon
Tél. : 02 51 36 02 34

86 – Vienne

CHU La Milétrie
Service des maladies infectieuses
350, avenue Jacques Cœur
BP 577
86021 Poitiers Cedex
Tél. : 05 49 44 38 26 ou 40 04
Fax : 05 49 44 45 11

87 – Haute-Vienne

Centre de vaccinations
Direction Environnement Santé
31, avenue Baudin
87100 Limoges
Tél. : 05 55 45 49 00

90 – Territoire de Belfort

Centre hospitalier général de Belfort Montbéliard
Service de réanimation et maladies infectieuses
14, rue de Mulhouse
90016 Belfort Cedex
Tél. : 03 84 57 46 46

92 – Hauts-de-Seine

Hôpital Raymond Poincaré
104, boulevard Raymond Poincaré
92380 Garches
Tél. : 01 47 10 77 52 ou 70

Hôpital Ambroise Paré
Service de médecine interne
9, avenue Charles de Gaulle
92104 Boulogne
Tél. : 01 49 09 56 45

American Hospital of Paris
63, boulevard Victor Hugo
BP 109
92202 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél. : 01 46 41 27 38

Hôpital franco britannique
Service de pédiatrie
3, rue Barbès
92300 Levallois-Perret
Tél. : 01 46 39 22 22

Hôpital d'instruction des armées Percy
101, avenue Henry Barbusse
92141 Clamart Cedex
Tél. : 01 41 46 60 00

Axa Assistance France
26, rue Diderot
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél. : 01 46 38 79 81

Hôpital Suisse de Paris
Centre de consultations
10, rue Minard
92130 Issy-les-Moulineaux
Tél. : 01 41 33 11 00

Centre hospitalier universitaire Louis Mourier
178, rue des Renouillers
92701 Colombes Cedex
Tél. : 01 47 60 61 62

93 – Seine-Saint-Denis

Hôpital Casanova
11, rue Danièle-Casanova
93200 Saint Denis
Tél. : 01 42 35 62 10

Hôpital Avicenne
125, rue de Stalingrad
93000 Bobigny
Tél. : 01 48 95 53 42

94 – Val-de-Marne

Hôpital d'instruction des armées Bégin
69, avenue de Paris
94160 Saint-Mandé
Tél. : 01 43 98 47 34

Centre hospitalier de Bicêtre
78, rue du Général-Leclerc
94270 Le Kremlin-Bicêtre
Tél. : 01 45 21 33 21

Centre hospitalier intercommunal
40, allée de la Source
94190 Villeneuve-Saint-Georges
Tél. : 01 43 86 20 84

Aéroport Orly Sud 103
Service médical
94486 Orly Aérogare
Tél. : 01 49 75 45 14

Hôpital Paul Brousse
Service des maladies infectieuses et tropicales
14, avenue Paul-Vaillant-Couturier
94804 Villejuif
Tél. : 01 45 59 30 00

95 – Val-d'Oise

Centre hospitalier de Gonesse
25, rue Pierre-de-Theilley
BP 71
95503 Gonesse Cedex
Tél. : 01 34 53 20 33

Centre hospitalier René Dubos
6, avenue de l'Île-de-France
BP 79
95303 Cergy-Pontoise Cedex
Tél. : 01 30 75 54 94

Aéroport Roissy Charles-de-Gaulle
Service médical d'urgences et de soins
BP 20101
95711 Roissy CDG Cedex
Tél. : 01 48 62 28 00 ou 01

Aéroport Roissy Charles-de-Gaulle
Service médical du travail des CDR lignes/PP ZM
Air France
BP 10201
95703 Roissy CDG Cedex
Tél. : 01 41 56 30 37

Aéroport Roissy Charles-de-Gaulle
Air France
Centre de vaccination
Continental Square immeuble Uranus
3, place de Londres
95703 Roissy CDG Cedex

2A – Corse-du-Sud

Service départemental de vaccination
18, boulevard Lantiv
20000 Ajaccio
Tél. : 04 95 29 12 65

2B – Haute-Corse

Service communal d'hygiène et de santé
3, boulevard du Général Giraud
20200 Bastia
Tél. : 04 95 32 91 76

971 – Guadeloupe

Institut Pasteur de Guadeloupe
Morne Jolivière
BP 484
97139 Abymes Cedex
Tél. : 05 90 89 69 40

972 – Martinique

Laboratoire départemental d'hygiène
Boulevard Pasteur
97261 Fort-de-France Cedex
Tél. : 05 96 71 34 52

Centre de vaccinations internationales et d'informations aux voyageurs
Aéroport international Fort-de-France
BP 279
97295 Le Lamentin Cedex
Tél. : 05 96 42 16 16

Centre hospitalier universitaire
BP 632
97261 Fort-de-France Cedex
Tél. : 05 96 55 23 01

973 – Guyane

Centre de prévention et de vaccination
Cité Mirza
97300 Cayenne
Tél. : 05 94 30 25 85

Centre de prévention et de vaccination
Rue Léonce Poré
97354 Rémire-Monjoly
Tél. : 05 94 35 40 40

Centre de prévention et de vaccination
Rue Jacques Lony
97351 Matoury
Tél. : 05 94 35 60 84

Centre de santé
97317 Apatou
Tél. : 05 94 34 93 30

Centre de santé
97340 Grand-Santi
Tél. : 0594 37 41 02

Centre de santé
97330 Camopi
Tél. : 05 94 37 44 02

Centre de santé
97316 Papaïchton
Tél. : 05 94 37 30 10

Centre de santé
Nouvelle Cité-Lotissement Créolisia
97350 Iracoubo
Tél. : 05 94 34 62 54

Centre de prévention et de vaccination
Rue Hippolyte Létard
97315 Sinnamary
Tél. : 05 94 34 52 78

Centre de santé intégré
Rue Léonard-Domerger
97370 Maripasoula
Tél. : 05 94 37 20 49
Centre de santé
Digue Joinville
97313 Saint-Georges-de-l'Oyapock
Tél. : 05 94 37 02 10

Annexes

Centre de prévention et de vaccination
Avenue Danton
97320 Saint-Laurent-du-Maroni
Tél. : 05 94 34 11 47

Centre de prévention et de vaccination
Allée du Bac
97310 Kourou
Tél. : 05 94 32 18 81

Centre de prévention et de vaccination
Lot Koulans
97360 Mana
Tél. : 05 94 34 82 26

Centre de prévention et de vaccination
Rue Lionel-Bacé
97355 Macouria
Tél. : 05 94 38 88 79

Centre de santé
1, rue du Général-de-Gaulle
97390 Régina
Tél. : 05 94 27 06 51

Centre pénitencier de Cayenne
Unité de consultations et de soins ambulatoires
La Matourienne
BP 150
97354 Rémire-Monjoly
Tél. : 05 94 31 17 60

Centre hospitalier André Rosemon
Unité des maladies infectieuses et tropicales
Avenue des Flamboyants
BP 6006
97306 Cayenne Cedex
Tél. : 05 94 39 50 50

Service départemental de PMI de Barrat
Conseil général de la Guyane
1, rue du Docteur Roland-Barrat

97300 Cayenne
Tél. : 05 94 31 01 20

Service départemental de PMI de Ronjon
Conseil général de la Guyane
Rue de la Digue Rojon
97300 Cayenne
Tél. : 05 94 35 33 72

Centre de prévention santé et ses antennes
4-6 place Nobel
97310 Kourou
Tél. : 05 94 32 42 10

974 – La Réunion

Centre hospitalier départemental Félix Guyon
Bellepierre
97405 Saint-Denis Cedex
Tél. : 02 62 90 58 55

Centre hospitalier Sud-Réunion
Service pneumologie et maladies infectieuses
BP 350
97448 Saint-Pierre Cedex
Tél. : 02 62 35 91 65

975 – Saint-Pierre-et-Miquelon

Centre hospitalier François-Dunan
20, rue Maître Georges-Lefevre
BP 4216
97500 Saint-Pierre-et-Miquelon
Tél. : 05 08 41 14 00

976 – Mayotte

Centre hospitalier de Mayotte
BP 4
97600 Mamoudzou Mayotte
Tél. : 0269 61 86 35

Index

A

Accidents vaccinaux
– abcès 15, 49, 70
– adénite 78
– articulaires 77
– encéphalitiques 75
– paralytiques 75
– rénaux 71
– sanguins 79-80
– tératogènes 78
Adjuvant 6, 15
ADN « nu » 284
Âge de primo-vaccination 44-45, 316-321
Allergie 119
Aluminium 81
Anticorps 12-13
Antigène 13
Associations vaccinales (efficacité) 57
Ataxie-télangiectasie 19
Autisme 79

B

BCG 39, 78
– adénites 78
– allergie 119
– diabète 117
– grossesse 98, 103
– législation 86
– médecine du travail 128
– milieu militaire 135
– nouvelles recommandations 35
– prématuré 162
– vaccin (efficacité) 182
Bécégite 78
Bilharziose 252

C

Calendriers des vaccinations 44, 144
– cardiopathie (vaccination) 165
– enfant 44
– européen 45
– international 139
– milieu militaire 135
– OMS 46
Carence immunitaire 18-20

Cellules

– dendritiques 9
– macrophages 10
– présentation d'antigènes 9
Chlamydia trachomatis 261
Choléra 141, 226
– E. coli 229
– shigellose 230
– vaccin CVD 103-HgR vivant atténué 228
– vaccin WC/rBS inactivé 227
Contre-indication (vaccin)
– convulsion 72
– coqueluche 40, 119, 238
– efficacité 187
– grossesse 98, 101, 103
– insuffisance rénale et transplantation 153
– nouvelles recommandations 35-36
– prématuré 161
Cytomégalo virus 272

D

Déficit
– de l'immunité non spécifique 19
– du complément 19
– immunitaire combiné sévère (DICS) 19
– secondaire acquis 19
Dengue 274
Diabète 117
Diphthérie 40, 103
– allergie 120
– grossesse 99
– insuffisance rénale et transplantation 153
– législation 85
– médecine du travail 128
– milieu militaire 135
– personne âgée 146
– prématuré 162
– recommandations 36
– vaccin (efficacité) 175
Dysgammaglobulinémie 18

E

Echerechia coli (vaccin) 229
Embryopathie post-vaccinale 94
Encéphalites 75, 142

La vaccination

- à tiques 40, 142, 278
- japonaise 142, 276
- Encéphalopathie 74
- Épisode d'hypotonie-hyporéactivité 72
- État nutritionnel 15

F

- Fièvre jaune 4, 40, 96, 140-141
- allergie 119
- grossesse 147
- milieu militaire 136
- personne âgée 107
- typhoïde 224

G

- Gammaglobuline 16
- Génie génétique 285
- Granulome 15
- Grippe 41, 143
- allergie 120
- aviaire 148
- cancer 159
- diabète 117
- grossesse 97, 147
- insuffisance rénale et transplantation 153
- médecine du travail 130
- milieu militaire 135
- personne âgée 110, 147
- porcine (H1N1) 148
- recommandations 36-37
- vaccin (efficacité) 189
- Guillain-Barré 76

H

- Haemophilus influenzae b 81, 241
- cancer 159
- épidémiologie 241
- grossesse 101, 103, 148
- primo vaccination 36
- schéma de vaccination 243
- splénectomie 158
- vaccin (efficacité) 191
- Helicobacter pylori 235
- Hémodialysé (vaccination) 243
- Hépatite A 41, 143, 208
- enfant voyageur 145
- épidémiologie 209
- grossesse 98, 147
- schéma de vaccination 210
- vaccin (efficacité) 212

- Hépatite B 213-220
- âge de primo-vaccination 36-37
- diabète 118
- efficacité
- – épidémiologique 218
- – sérologique 217
- grossesse 147
- médecine du travail 128
- milieu militaire 136
- nouvelles recommandations 35-36
- personne âgée 113
- politique vaccinale 220
- schéma de vaccination 216
- Hépatite virale B (grossesse) 98
- Herpès 270
- Hypsarythmie 74

I

- Immunité
- cellulaire 12
- humorale 11
- immunodépresseur 155
- locale 17
- nouveau-né 11-12
- Internationale (vaccination) 140
- Intervalle entre les injections 167

L

- Législation 63
- médecine du travail 132
- Leishmaniose 256
- Lèpre 237
- Leptospirose 283
- indications 130
- Lymphocytes T et B 10

M

- Maladie de Lyme 279
- Méningite 74
- Méningocoque 143
- AC, C conjugué, ACYW 248-251
- enfant 145
- grossesse 100, 103, 147
- prématuré 163
- recommandations 42, 195
- vaccin (efficacité) 195
- Modification immunitaire grossesse 91
- Mononucléose infectieuse 274
- Mucoviscidose (vaccination) 160
- Myofasciite à macrophages 81

N

Néphropathie
 – précoce 71
 – tardive 71
 Névrite optique 79
 Nodule post-vaccinal 15, 78
 Nourrisson (immunisation) 34

O

Œuf (allergie) 120-121
 Oreillons 38, 79, 81
 – grossesse 96
 Ostéite 78
 Ostéomyélite 79

P

Paludisme 144-145, 252
 – grossesse 148
 – vaccin 252-255
 Papillomavirus (recommandations) 35, 37, 47, 262
 Pneumocoque 38, 42, 193
 – allergie 120
 – grossesse 100, 103
 – insuffisance rénale 154
 – personne âgée 112, 147
 – primo-vaccination (calendrier) 42
 – splénectomie 158
 – vaccin (efficacité) 193
 Poliomyélite
 – épidémiologie 177
 – grossesse 92, 96, 147
 – législation 87
 – médecine du travail 128
 – personne âgée 114, 147
 – prématuré 162
 – recommandations 36
 – splénectomie 177
 – vaccin (efficacité) 176
 Politique vaccinale 221
 – programme élargi de vaccination (PEV) 45
 Purpura thrombopénique 79

R

Rage 42, 78, 143
 – allergie 120
 – cancer 159
 – grossesse 97, 103, 147
 – médecine du travail 131
 Réfrigérateur 59

ROR

– allergie 120
 – législation 87
 – primo-vaccination 38-39
 Rotavirose 232
 Rougeole 4, 38, 75, 79
 – allergie 120
 – diabète 117
 – grossesse 96, 103, 147
 – législation 87
 – médecine du travail 131
 – vaccin (efficacité) 179
 Rubéole 4, 38, 77, 79
 – allergie 120
 – congénitale 93-94
 – grossesse 93
 – législation 87
 – médecine du travail 131
 – milieu militaire 136
 – personne âgée 109
 – primo-vaccination 38

S

Sclérose en plaques 222
 Sida 30, 63, 257
 Splénectomie 158
 Statistiques (efficacité des vaccins) 197-202
 Syndrome
 – de Di-Georges 19
 – de Wiskott-Aldrich 19
 – du cri persistant 73
 – hyper-IgM 18
 Syphilis 261

T

Tétanos 109-110
 – endémicité 181
 – grossesse 99, 147
 – insuffisance rénale et transplantation 154
 – législation 85
 – médecine du travail 128
 – milieu militaire 135
 – néonatal 99
 – personne âgée 109, 147
 – prématuré 162
 – recommandation 36
 – vaccin (efficacité) 181
 Thiomersal 80
 Thrombopénie 79

La vaccination

Toxine

- adényl-cyclase (AcHy) 239
- dermonécrotique 239
- pertussis toxin (PT) 239
- TCT 239

Tuberculose *voir* BCG

Typhoïde 42

- enfant voyageur 145
- législation 85
- médecine du travail 129
- personne âgée 147
- typhoïde VI 143

U

Urticaire 70

V

Vaccin

- adsorbé 49
- anti-parasitaire 5, 251
- bactérien 3, 16
- produit par génie génétique 5, 285
- sous-unité 4
- viral 4, 6, 16

Vaccination

- combinée 55
- contre-indications 63
- intervalles entre les injections 167
- simultanée 56

Varicelle 4, 40, 43, 265

- grossesse 95
- immunisation active 266
- immunisation passive 268
- médecine du travail 131
- politique vaccinale 266
- vaccino-prophylaxie 269

Variole 142

- grossesse 92
- législation 85

Vieillessement immunitaire 108

VIH 148

Virus respiratoire syncytial (VRS) 281

Voyageurs en pays tropicaux 139

Z

Zona 40, 270

470692 - I - (2,5) - CSBM 115 - EXE

*
* *

ELSEVIER MASSON S.A.S.
62, rue Camille-Desmoulins
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt légal : août 2009

*
* *