



**HAL**  
open science

## Pour un conseil pertinent par le pharmacien d'officine concernant les vaccinations

Yannick Novario

► **To cite this version:**

Yannick Novario. Pour un conseil pertinent par le pharmacien d'officine concernant les vaccinations. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01660661

**HAL Id: dumas-01660661**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01660661>**

Submitted on 11 Dec 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2<sup>e</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1

U.F.R. de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

Année : 1997

n° Ordre : 7041

**POUR UN CONSEIL PERTINENT  
PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE  
CONCERNANT LES VACCINATIONS**

**THESE**

Présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE 1  
pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**

PAR

M<sup>r</sup> Novario Yannick

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 28 Octobre 1997

Devant Monsieur le Professeur

Jean CALOP

Président du Jury,

Chef du Service de la C.A.M.S.P.

Monsieur le Professeur

DROUET Emmanuel

Chef du Service de Bactériologie

Madame le Docteur

FOURNIER-GALLIOU Françoise

Pharmacien à Annemasse.

Monsieur le Professeur Jean Calop,

Vous avez su nous faire apprécier nos études,  
Vous nous avez témoigné patience et intérêt,  
Vos conseils seront toujours présents.  
En espérant rester fidèle à l'éthique du pharmacien  
Que vous nous avez inculquée.  
Recevez ici témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Drouet Emmanuel,

Veillez trouver ici nos remerciements les plus sincères,  
Pour la gentillesse dont vous avez fait preuve  
En acceptant de juger le travail que nous avons effectué.

Madame Fournier-Galliou Françoise,

Votre présence parmi ce jury nous honore.  
Vous représentez l'idéal d'une profession  
Dont l'image est trop souvent ternie.  
Un jour peut-être nos routes professionnelles  
Se rejoindront à nouveau.  
Trouvez ici l'expression de nos sentiments les plus sincères.

A ma mère,  
A mon père,

Mes mécènes les plus fidèles,  
Mes soutiens les plus constants.  
J'espère qu'ils ne douteront jamais de l'amour que je leur porte.  
Que l'aboutissement de ce travail leur en soit un témoignage.

A Martine, ma sœur préférée,

A Maud et Quentin,

A Eric,

Plus qu'un soutien, vous êtes une présence dans ma vie.  
Soyez certains de la reconnaissance que je vous porte  
Pour tout ce que vous faites pour moi.



A tous mes amis, d'enfance, de fac et d'ailleurs ...

A Françoise,

Pour tout ce que tu m'as apporté,  
Et notamment pour Cioran.

L'amour, c'est comme le malheur,  
Ça fait tourner la tête.

A Laurence

"La lucidité est un vaccin contre la vie."

"Face au tout de la mort, le rien de la vie est une immensité."

Cioran

"Puis je songeai à la rédemption, montai en voiture et pris  
l'autoroute pour revenir à Los Angeles."

James Ellroy

## TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	3
<b>I- Le mécanisme immunologique de la vaccination</b>	<b>5</b>
<b>I-1-Principes immunologiques</b>	<b>5</b>
<b>I-2-L'immunologie vaccinale</b>	<b>6</b>
I-2-1-Les vaccins vivants	6
I-2-2-Les vaccins inactivés	7
<b>II- Les différents types de vaccin</b>	<b>9</b>
<b>II-1-Les vaccins vivants atténués</b>	<b>9</b>
II-1-1-Viraux	9
II-1-1-1-La rougeole	9
II-1-1-2-La rubéole	15
II-1-1-3-Les oreillons	20
II-1-1-4-Le R.O.R.	24
II-1-1-5-La fièvre jaune	27
II-1-1-6-La poliomyélite "orale"	33
II-1-1-7-La varicelle	39
II-1-2-1-La tuberculose	43
<b>II-2-Les vaccins inactivés tués</b>	<b>51</b>
II-2-1-Viraux	51
II-2-1-1-La poliomyélite "injectable"	51
II-2-1-2-La grippe	56
II-2-1-3-La rage	62
II-2-1-4-L'hépatite B	67
II-2-1-5-L'hépatite A	76
II-2-2-Bactériens	82
II-2-2-1-La coqueluche	82
II-2-2-2-Le choléra	87
II-2-2-3-La leptospirose	90
II-2-3-Les vaccins à fractions protéiques	91
II-2-3-1-Anatoxines purifiées	91
II-2-3-1-1-Le tétanos	91
II-2-3-1-2-La diphtérie	97
II-2-3-2-Polyosides	101
II-2-3-2-1-Les pneumocoques	101
II-2-3-2-2-Les méningocoques A + C	107
II-2-3-2-3-L' <i>Haemophilus influenzae</i> type b	112
II-2-3-2-4-La typhoïde	116
<b>II-3-Vaccins homéopathiques</b>	<b>120</b>
II-3-1-La position des pédiatres homéopathes sur le calendrier actuel des vaccinations	120
II-3-2-L'usage des "vaccins homéopathiques" ou isothérapeutiques	120
II-3-3-Les remèdes homéopathiques des complications vaccinales	121
<b>II-4-Contre-indications et précautions d'emploi générales</b>	<b>121</b>
II-4-1-Contre-indications des vaccinations	121
II-4-1-1-Vaccins bactériens	122
II-4-1-2-Vaccins viraux	122
II-4-1-3-Pathologies contre-indiquant une vaccination	123
II-4-2-Précautions d'emploi	124

II-4-2-1-Vaccination et affection rénale	124
II-4-2-2-Vaccination et diabète	124
II-4-2-3-Vaccination et allergie	125
II-4-2-4-Vaccination et grossesse	125
<b>II-5-Liste des vaccins existants</b>	<b>126</b>
II-5-1-Vaccins vivants atténués	126
II-5-2-Vaccins inactivés et anatoxines	127
<b>II-6-Calendarier des vaccinations</b>	<b>127</b>
II-6-1-Recommandations générales	128
II-6-2-Risques professionnels	128
II-6-2-1-Vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé	128
II-6-2-2-Vaccinations recommandées	129
II-6-3-Recommandations particulières	129
II-6-4-Tableaux synoptiques	130
<b>III-Les vaccins du futur</b>	<b>133</b>
<b>III-1- Quelques vaccins en cours de mise au point</b>	<b>133</b>
III-1-2-La shigellose	133
III-1-3- <i>Escherichia coli</i> entéro-invasive	134
III-1-4-La bilharziose	135
III-1-5-La dengue	136
III-1-6-Le paludisme	136
III-1-7-Le V.I.H.	138
III-1-8-Le virus respiratoire syncytial	140
III-1-9-L'encéphalite japonaise	140
III-1-10-Cancers et vaccination	141
<b>III-2- Prospectives vaccinales ou les nouvelles techniques de vaccination</b>	<b>143</b>
III-2-1-Les vecteurs vivants	144
III-2-1-1-Les bactéries	144
III-2-1-2-Les virus	145
III-2-2-Autres vecteurs	145
III-2-3-L'ADN nu	146
<b>IV-De l'opposition vaccinale</b>	<b>147</b>
<b>IV-1-Bref historique</b>	<b>148</b>
<b>IV-2-Les différentes catégories d'opposition</b>	<b>149</b>
IV-2-1-Les patients	149
IV-2-2-Les praticiens	151
<b>IV-3-Vaccination : apologie ou dénigrement</b>	<b>152</b>
<b>Discussion</b>	<b>155</b>
<b>Conclusion</b>	<b>156</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>157</b>
<b>ANNEXE 2</b>	<b>159</b>
<b>ANNEXE 3</b>	<b>163</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>164</b>

## Introduction

Le mot vaccination a été inventé par Pasteur en 1880. C'est par hommage aux travaux de l'anglais Jenner, qui inoculait le virus de la vaccine (lui même dérivé de *vacca*, la vache en espagnol) à ses contemporains un siècle plus tôt, que ce terme générique fût lancé.

Le vaccin est une molécule, une bactérie ou un virus (mais nous le verrons plus loin, cette notion est d'ores et déjà dépassée) qui, introduit dans l'organisme, provoque une réponse du système immunitaire capable de neutraliser un micro-organisme donné.

C'est par les travaux de Louis Pasteur et de son équipe dans les années 1880, que la réponse à la question "comment préparer le système immunitaire à être durablement efficace contre une infection" a commencé à s'esquisser.

Dans les années 1770, certains biologistes avaient déjà constaté que les valets de ferme ayant contracté la vaccine, une maladie bénigne transmise par la vache, n'étaient jamais atteints par la variole. C'est ainsi qu'en 1796, le médecin anglais Edward Jenner eut l'idée d'injecter le pus de pustules dues à la vaccine pour prémunir l'homme contre la variole. La réussite de ce procédé fit que la variolisation s'étendit rapidement à toute l'Europe.

Un siècle plus tard, les travaux de Pasteur se situaient dans une logique voisine mais fondée sur des expériences de laboratoire. Pasteur et ses collaborateurs cherchèrent à atténuer volontairement (notamment par le chauffage) la virulence des agents infectieux pour protéger le sujet vacciné contre ces mêmes agents. En 1885, sans pour autant en avoir identifié précisément la cause, Pasteur expérimenta avec succès le vaccin antirabique sur un jeune homme, Joseph Meister.

Après ce bref aperçu des origines de la vaccination, nous voyons qu'en 200 ans, beaucoup de chemin a été parcouru. Une série de maladies infectieuses sont en passe d'être contrôlées par vaccination dans le monde (tétanos, diphtérie, coqueluche, rougeole, polio, oreillons) grâce au Plan Elargi de Vaccination (PEV) que l'OMS a initié en 1974.

Le dernier cas de variole naturelle fut enregistré en Somalie, en Octobre 1977. En Mai 1980, la 33<sup>ème</sup> Assemblée Mondiale de la Santé proclamait que la variole avait été effacée de la surface de la Terre. La destruction des derniers stocks de virus de la variole, conservés en Russie et aux Etats-Unis, est programmée pour 1999.

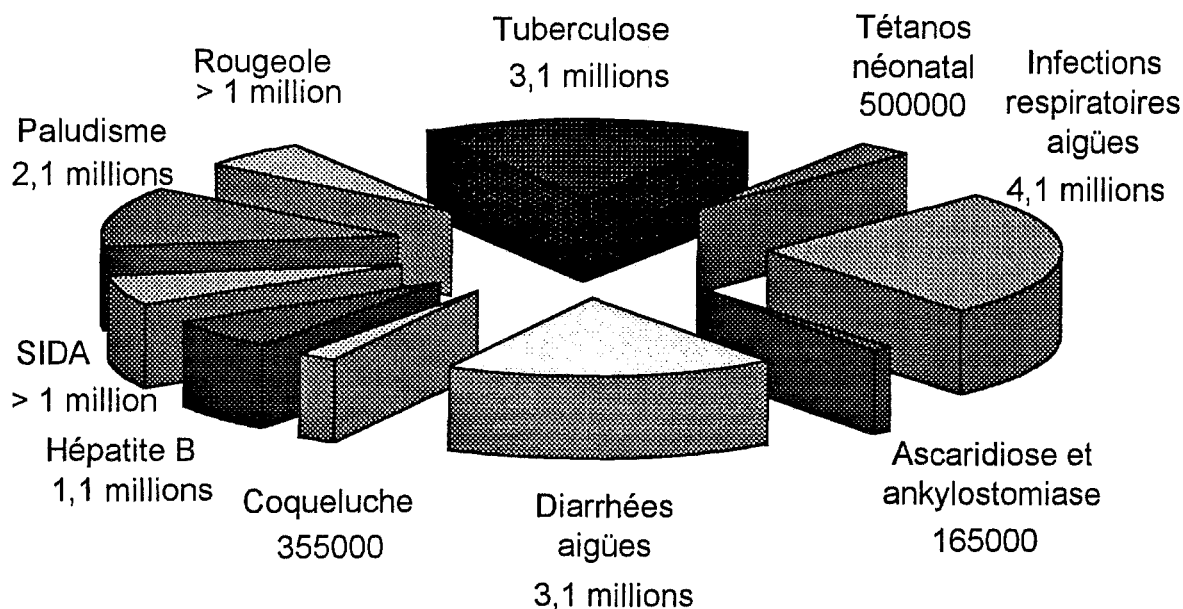
Une autre maladie est en passe d'être éradiquée si les efforts allant dans ce sens se maintiennent, la poliomyélite. L'OMS estime que cet objectif devrait être réalisé d'ici l'an 2005.

Cependant, malgré l'existence d'une vaccination spécifique, certaines maladies continuent de menacer le monde ou font un retour en force. On assiste, dans certains pays, à la résurgence de maladies comme la diphtérie, dont plus de 100000 cas ont été recensés dans l'ancienne URSS.

Ainsi chaque année, 3 millions de vies sont épargnées grâce à la vaccination, et les programmes d'immunisation permettent le suivi médical de 500 millions d'enfants en bas-âge et de leur mère.

Malheureusement, dans le même temps, 2,1 millions de personnes meurent de rougeole, de tétanos néonatal ou de coqueluche ; 100000 cas de poliomyélite sont encore enregistrés, et surtout, 7 millions d'enfants décèdent de maladies microbiennes et virales, pour lesquelles un vaccin existe.

### Décès dus à des maladies infectieuses et parasitaires dans le monde (sources OMS 1995)



On voit donc par-là l'utilité et des vaccins existants, et de ceux qui sont actuellement en phase de recherche.

Si l'enjeu pour les pays en développement semble incontestable, il en est de même pour les pays occidentaux.



Avec l'augmentation du niveau de vie de nos concitoyens, le pharmacien doit de plus en plus répondre à des interrogations au sujet du calendrier vaccinal national, mais aussi à celles concernant les mesures prophylactiques lors de voyages dans des pays exotiques.

Par la connaissance qu'il aura des indications vaccinales ainsi que des différents risques pouvant être prévenus par des mesures prophylactiques, le pharmacien sera à même d'orienter de façon pertinente son interlocuteur.

## **I- Le mécanisme immunologique de la vaccination**

Les bases immunologiques de la vaccination ne datent pas de la variolisation jennérienne. Ce n'est pas sans raison que l'on a surnommé Pasteur le père de l'immunologie. Car après une phase empirique, c'est par des méthodes pensées et réfléchies que les savants du XIX<sup>ème</sup> siècle ont pratiqué des travaux sur la compréhension de l'immunité vis à vis des "microbes".

Une phase purement fondamentale, c'est à dire ne s'intéressant qu'au système immunitaire et plus du tout à la réponse vis à vis des micro-organismes, a régné pendant pratiquement tout le XX<sup>ème</sup> siècle. La vaccinologie était alors délaissée.

Le regain d'intérêt a commencé au début des années 80 avec l'émergence de nouvelles maladies (SIDA) et la résistance de plus en plus importante des bactéries et parasites, montrant par là les limites des traitements habituels. La vaccination, méthode prophylactique, est donc une alternative à ces traitements curatifs de moins en moins efficaces.

### ***I-1-Principes immunologiques***

#### **(2)(4)(5)**

L'immunité est basée sur deux critères essentiels : la spécificité et la mémoire. L'efficacité d'un vaccin est fonction de sa capacité à déclencher une réponse immunitaire qui possède ces 2 caractéristiques.

La réponse immunitaire (humorale, cellulaire ou les deux à la fois) est une réponse de l'organisme à l'introduction d'un antigène. Elle est due à 2 types de cellules collaborant étroitement : les macrophages et les lymphocytes. Ces derniers se subdivisent en 2 catégories principales : les cellules T et les cellules B.

Les macrophages sont chargés de présenter l'antigène aux lymphocytes.

Les cellules B expriment à leur surface une immunoglobuline (ou anticorps) particulière : l'IgM.

Les cellules T se répartissent en 2 catégories, les CD4 et les CD8. Ils sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire.

Les CD8 servent à inhiber la réplication de l'agent infectieux grâce à la sécrétion de cytokines, et à détruire les cellules infectées. Ce sont les cellules cytotoxiques. Les CD4 se divisent en 2 groupes : TH1 et TH2 (H pour helper, ou auxiliaire, car ces cellules aident les lymphocytes B à former les anticorps). Les TH2 sécrètent des cytokines qui facilitent la différenciation et la multiplication des cellules B qui fabriquent les anticorps (IgG, IgE, IgA, IgD). Les TH1 assurent des fonctions d'auxiliaire auprès des cellules B et des cellules cytotoxiques, et sécrètent aussi des cytokines ayant pour la plupart le même rôle que celles des CD8. Ce sont ces cellules qui sont impliquées dans les réactions d'hypersensibilité (dont l'exemple le plus connu est celui de la réaction cutanée à la tuberculine lors de l'I.D.R.).

Les réactions immunologiques se déroulent pratiquement en totalité au niveau des organes lymphoïdes secondaires. L'antigène doit donc être véhiculé du site de contamination (ou d'injection en ce qui concerne les vaccins) jusqu'à ces organes. Ceci est rendu possible grâce aux cellules dendritiques qui le transportent par le système lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire.

Il existe plusieurs types d'infection. Tous les virus, certaines bactéries et certains parasites sont obligatoirement intracellulaires. Les autres micro-organismes peuvent se répliquer en dehors des cellules. Lors d'infections intracellulaires, ce sont les cellules cytotoxiques et les anticorps qui ont un rôle majeur. Lors d'infections extracellulaires, les TH1 et les anticorps tiennent le premier rôle. Les TH1 grâce aux cytokines, activent les macrophages qui détruisent les corps exogènes par phagocytose ou en les liant à des anticorps.

La fonction mémoire de l'immunité est remplie par des lymphocytes T, baptisés cellules mémoires. Ces cellules sélectionnées par la forte affinité qu'elles ont pour l'antigène, recirculent sans cesse dans l'organisme. A l'occasion d'un nouveau contact avec le même antigène, il y aura production massive de cellules productrices d'anticorps ainsi que de nouvelles cellules mémoires.

## ***1-2-L'immunologie vaccinale***

Les mécanismes de l'immunité acquise après vaccination sont analogues à ceux que l'organisme utilise contre les affections virales ou microbiennes.

### **I-2-1-Les vaccins vivants**

Pour les vaccins vivants, l'immunité fait suite à une infection plus ou moins apparente (accompagnée ou non de réactions locales ou générales modérées) après un délai de : 2 mois pour le BCG, 2 semaines pour les vaccins viraux. La réponse immunitaire est de même nature, même intensité et on présume de même durée que dans l'infection naturelle.

Leur avantage est qu'une seule inoculation (excepté pour le V.P.O.) suffit pour assurer une protection efficace. A noter que pour les vaccins viraux, l'infection vaccinale est non contagieuse pour l'entourage.

### **I-2-2-Les vaccins inactivés**

Pour les vaccins inactivés, l'immunité acquise est liée à la production d'anticorps sans provoquer d'infection, selon le même procédé observé lors de la maladie.

En ce qui concerne les anatoxines, celles-ci induisent la formation d'anticorps actifs exclusivement pour neutraliser l'exotoxine sécrétée par la bactérie.

La réponse primaire se caractérise par :

- un temps de latence d'une semaine ;
- une faible intensité : la concentration en anticorps est insuffisante pour une protection efficace ;
- une faible durée : après quelques semaines, la concentration en anticorps est pratiquement nulle ;
- des anticorps surtout de type IgM.

La réponse secondaire est :

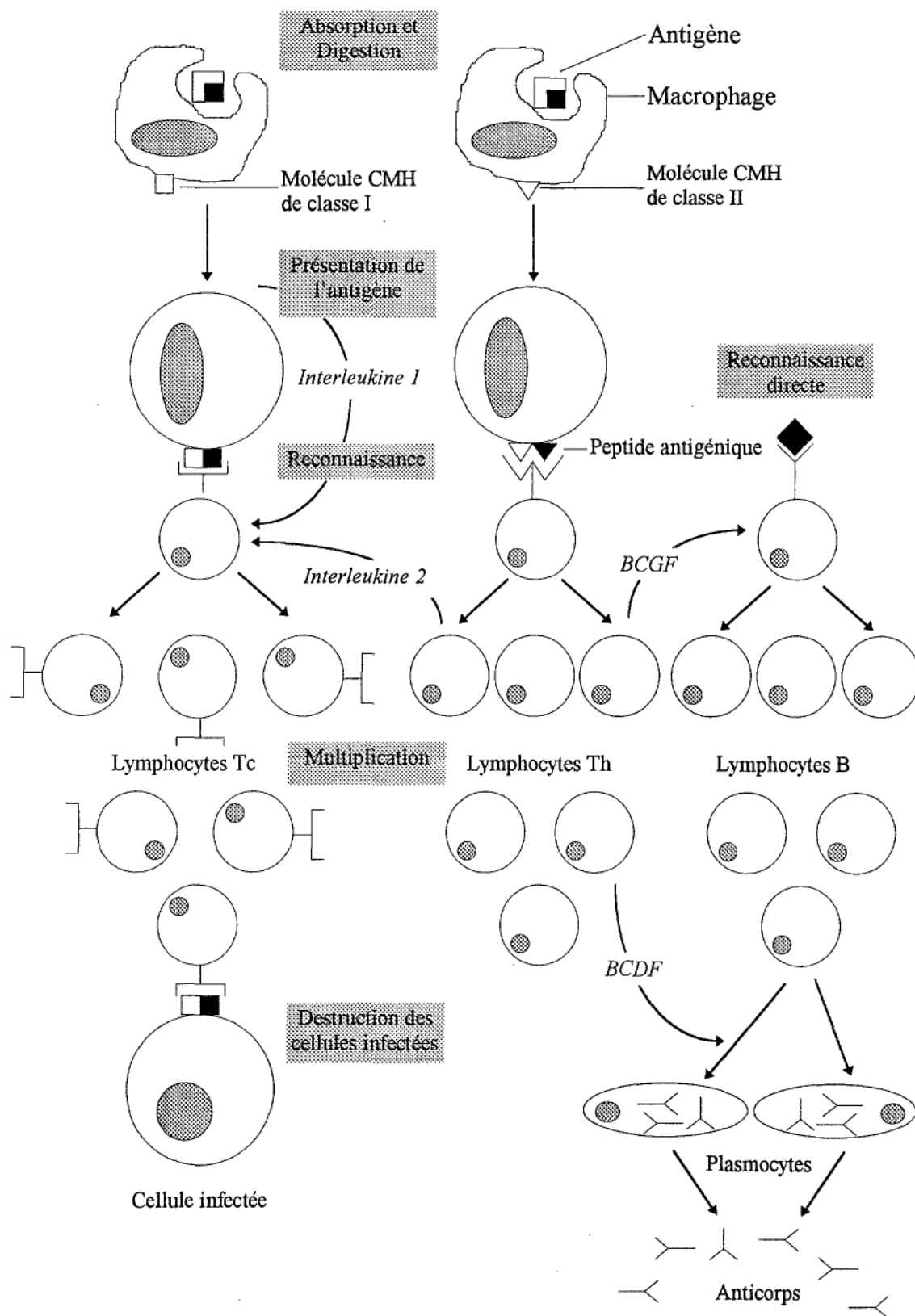
- plus rapide : quelques jours ;
- plus forte : la concentration en anticorps est multipliée par 50 à 100 ;
- plus durable ;
- une production essentiellement d'IgG.

La concentration d'antigènes lors de la première injection doit être suffisante, puis elle n'intervient plus pour les autres injections. D'où la nécessité d'entretenir l'immunité par des rappels réguliers (tous les 5 à 10 ans).

Pour les vaccins à germes tués, ils provoquent l'apparition de multiples anticorps. Lorsqu'ils appartiennent à une association vaccinale, ils augmentent la réponse immunitaire obtenue après l'injection de cette association.

Cette explication simplifiée du fonctionnement de la réponse immunitaire sert de point de départ à l'étude des différents vaccins administrés en France.

## SCHEMA DU FONCTIONNEMENT DES DEFENSES IMMUNITAIRES



## **II- Les différents types de vaccin**

Dans cette partie, nous allons détailler les différentes pathologies contre lesquelles existe un (ou plusieurs) vaccin en France. Après avoir fait un bref rappel clinique et épidémiologique de la maladie, nous décrirons pour chaque cas, les principales caractéristiques des vaccins, à savoir :

- le mode de préparation ;
- les propriétés : dates de séroconversion, pourcentage de protection ;
- l'indication ;
- les contre-indications et précautions d'emploi ;
- les interactions et effets indésirables ;
- l'emploi (injection, rappel, conservation).

Enfin, nous replacerons la maladie dans le contexte international, ce qui permettra d'approcher les enjeux des différentes recherches vaccinales.

### ***II-1-Les vaccins vivants atténués***

#### **II-1-1-Viraux**

##### ***II-1-1-1-La rougeole***

La rougeole demeure une des maladies infantiles les plus meurtrières puisqu'elle tue plus d'enfants que toute autre maladie évitable par vaccination. L'O.M.S. estime qu'en 1995, plus de 42 millions d'enfants ont été touchés et plus de 1 million sont morts de rougeole, dont 98 % dans les pays en développement. Les enfants sont les principales victimes de cette fièvre éruptive très contagieuse. Après un temps d'incubation d'une dizaine de jours, fièvre, symptômes respiratoires, signe de Köplick, puis exanthème maculo-papuleux peuvent être suivis de complications gravissimes type broncho-pneumopathie, encéphalite.

Le vaccin antirougeoleux est un vaccin viral vivant atténué préparé sur des cultures d'embrions de poulet à partir de la souche *Schwartz* pour le vaccin français Rouvax® (PM-SDM) et à partir de la souche *Edmonston Moraten 749 D* pour les vaccins combinés (rougeole, oreillons, rubéole) R.O.R. Vax® (PM-SDM) et Immu-ORR® (Inava). (6)

Ainsi seront vaccinés contre la rougeole tous les nourrissons entre 12 et 24 mois et les enfants de 6 ans. Les enfants, les adolescents et les adultes n'ayant jamais eu la rougeole peuvent subir une vaccination de rattrapage.

La séroconversion atteint un pourcentage très élevé : 90 à 96 %. Elle a lieu entre le 4<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour et se poursuit durant 15 à 20 années. L'O.M.S. indique que les meilleurs taux de séroconversion ont lieu à partir de la deuxième année de la vie.

On arrive ainsi à protéger la plus grande partie des enfants dès l'âge de 12 mois, voire même de 9 mois pour ceux qui sont amenés à fréquenter les collectivités (une vaccination associée à la rubéole et aux oreillons devra être faite à 15 mois, car les IgG maternels rendent inefficace le vaccin chez 20 à 30 % des nourrissons).

L'O.M.S. indique que, lors de risques d'épidémies grandissimes, il est possible d'effectuer une injection à partir de l'âge de 6 mois, une deuxième dose étant administrée à 9 mois. Jusqu'à cet âge, la plupart des enfants restent protégés grâce aux anticorps IgG de leur mère.

Un rappel vaccinal est préconisé (notamment aux Etats-Unis, en Scandinavie, en Hollande et en Grande-Bretagne) à l'âge de 11-13 ans.

Les contre-indications et précautions d'emploi à l'injection de ce vaccin sont :

- déficit immunitaire congénital ou acquis [enfant de mère V.I.H. positive d'âge inférieur à 9-10 mois, traitement immunodépresseur, corticothérapie, syndrômes malins généralisés, leucémies (radiothérapie, chimiothérapie)]. La vaccination d'un sujet ayant un déficit immunitaire acquis peut être envisagée dans le cas où il y a rémission ou 3 mois avant ou 12 mois après arrêt du traitement immunodépresseur ; **(2)(3)(7)(8)**

- injection récente de gammaglobulines, inférieure à 6 semaines, voire 3 mois ;

- grossesse : vaccin sans intérêt et contre-indiqué lors du premier trimestre, cependant une vaccination effectuée par erreur ne doit pas amener une I.V.G. ; **(9)**

- insuffisance cardiaque : il faut s'abstenir de pratiquer une vaccination au cours de cardiopathies décompensées ; **(10)**

- hyperthermie en cours ;

- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;

- forte réaction après une injection antérieure ;

- allergie à la néomycine, à la kanamycine, aux protéines de l'œuf.

Les interactions médicamenteuses sont principalement liées à l'utilisation de molécules immunodépressives telles la ciclosporine, l'interféron, la plupart des molécules utilisées en cancérologie, les corticoïdes ... (1)(9)(10)

La vaccination contre la rougeole ne doit être suivie d'une injection d'immunoglobulines ou de produits en contenant (plasma, sang) qu'après un délai de deux semaines. Si une administration de ces produits est indispensable, elle entraîne une nécessité de revaccination (dans les délais vus ci-dessus). (1)(6)(9)

Le vaccin anticholérique et antityphoïdique sont incompatibles avec celui de la rougeole. (9)

On peut observer une négativation transitoire des tests tuberculiques après la vaccination. (1)

A noter que pour tout vaccin vivant atténué, l'association à d'autres vaccins vivants atténués peut avoir lieu le même jour de l'injection, sinon un intervalle d'un mois entre les deux vaccins doit être respecté. (2)

La tolérance du vaccin est bonne. La plupart des effets indésirables surviennent entre le 5<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour. Il s'agit de réactions de type :

- hyperthermie (8 à 20 %) pouvant atteindre 39°C et cédant au bout de 24 à 48 heures après traitement par un antipyrétique. Une enquête américaine effectuée sur 131 millions de doses délivrées a montré qu'il y avait 5 à 15 % de cas de fièvre supérieure ou égale à 39,5°C, et qu'il y a convulsion fébrile dans 1 cas sur 4 millions de doses, ce avec une évolution toujours favorable ; (6)

- rougeole à minima (2 à 5 %) : symptômes rhinopharngés ou respiratoires (catharre) plus ou moins fugaces associés ou non au signe de Köplich (évanthème difficilement mis en évidence sur la face interne des joues), et suivi d'un exanthème morbilliforme discret ; (1)(6)(9)

- anergie tuberculique observée pendant un mois pour le vaccin, comme pour la rougeole ; (6)

- à noter que les accidents encéphaliques post-vaccinaux, même si ils existent, ont une incidence très inférieure aux cas survenus à la suite d'une rougeole naturelle (1,16 cas par million de doses administrées contre 1 cas pour 1000 à 2000 rougeoles).(2)(11) Les taux d'encéphalites apparentées à des encéphalites morbilleuses après vaccination, sont en fait semblables à ceux des encéphalites d'origine inconnue vues à la même période et dans une population du même âge ; (6)

- des purpuras thrombopéniques sont rapportés après vaccination rougeoleuse et après vaccin R.O.R. (dans les 19 jours qui suivent en moyenne). L'évolution est favorable dans 95 % des cas enregistrés (40/42). A noter qu'il est impossible de faire actuellement le distinguo entre une thrombopénie post-

vaccinale et un purpura thrombopénique aigu idiopathique de l'enfance ;  
(2)(6)(12)(13)

- de rares cas d'adénites ont été décrits. (2)

Le vaccin est présenté sous forme de doses lyophilisées, à reconstituer extemporanément à l'aide d'un solvant. Sa conservation doit être faite entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière. Sa stabilité est de 24 mois. (1)(6)

L'injection du vaccin reconstitué se fait soit en SC, soit en IM.

Le plan de vaccination, comme déjà vu plus haut, recommande une unique injection chez tous les enfants à l'âge de 12 à 15 mois. Il est cependant possible de vacciner dès l'âge de 9 mois (voire dès 6 mois pour les enfants exposés à un risque élevé d'infection, d'après l'O.M.S.) les enfants fréquentant des collectivités ; une deuxième injection devra néanmoins avoir lieu six mois plus tard. De nos jours, de nombreux pays préconisent un rappel à 11-13 ans. (6)

Une séroprévention par vaccination peut être tentée uniquement si l'enfant est vu dans les 72 heures qui suivent un contagion unique et précis.

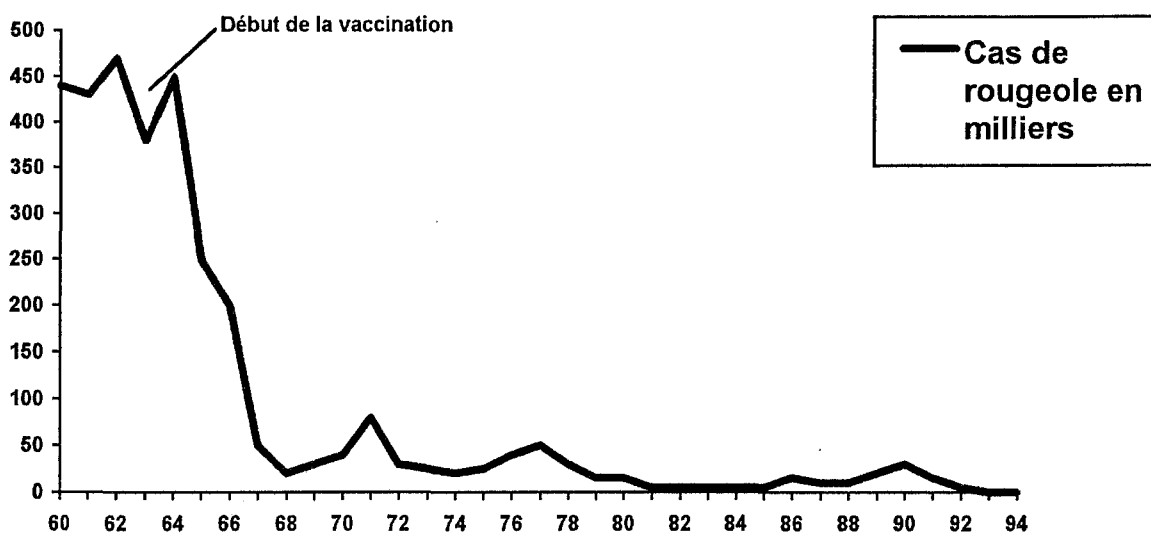
Si la vaccination est contre-indiquée (enfant immunodéprimé, atteint de maladies cardiaques ou pulmonaires, d'insuffisance rénale, de néphrose) ou si l'enfant est vu plus tard, le médecin pourra faire une I.M. profonde de gammaglobulines standard (165 mg/ml à 0,3ml/kg). (6)

En France, la couverture vaccinale concernant la rougeole reste insuffisante. En effet, on dénombre encore plus 54000 cas traités (en 1995), dont une trentaine de décès tous les ans avec une forte prévalence chez les enfants de moins de trois ans. La couverture antirougeoleuse française en Mars 1994 était de 76 %, or l'O.M.S. indique que la couverture vaccinale systématique ne devrait pas être inférieure à 90 %. La France fait partie du peloton de queue parmi les pays industrialisés.

Afrique du Sud	66	Islande	90
Allemagne	70	Italie	50
Australie	86	Japon	66
Autriche	60	Luxembourg	80
Belgique	77	Monaco	98
Canada	85	Norvège	94
Danemark	85	New-Zealand	82
Espagne	83	Pays-Bas	94
Etats-Unis	83	Portugal	99



Finlande	99	Royaume-Unis	93
France	76	Saint-Marin	100
Grèce	76	Suède	95
Irlande	78	Suisse	83



**Nombre de cas de rougeole aux Etats-Unis (15)**

Actuellement, de nouveaux vaccins sont en train d'être étudiés :

- des protéines du virus rougeoleux sont associées à une protéine végétale ayant pour rôle l'activation du système immunitaire vis à vis des antigènes de la rougeole. Ce produit dont les essais cliniques pourraient commencer d'ici 1998, est connu sous le nom d'ISCOM (complexe immunostimulant) ;

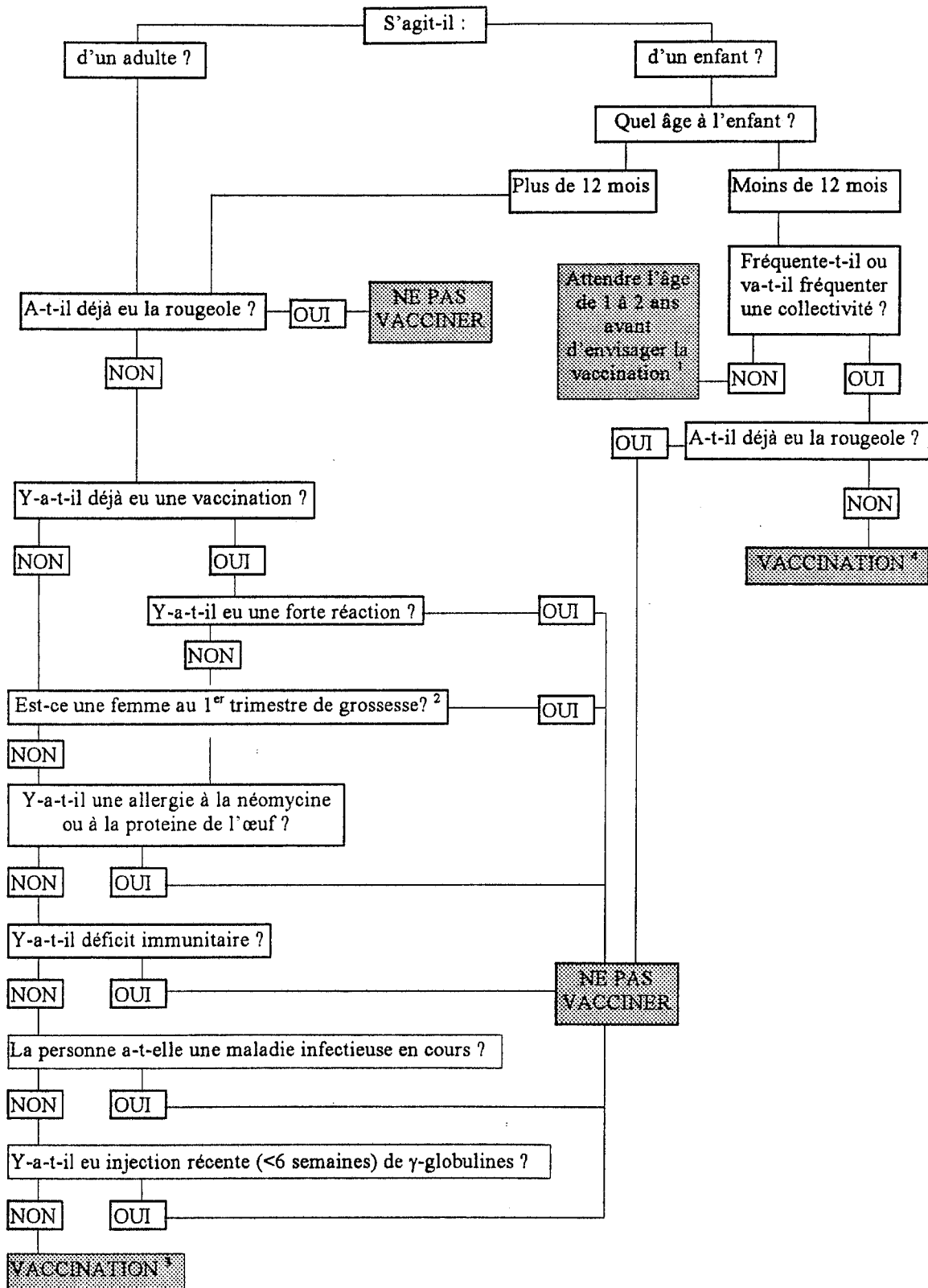
- un autre vaccin expérimental, ALVAC, utilise un poxvirus de canari atténué (qui affecte les oiseaux mais est sans danger pour l'homme) comme vecteur d'un vaccin antirougeoleux à ADN ;

- un troisième vaccin est composé de BCG et d'un gène codant la protéine N du virus de la rougeole ;

- un vaccin sous forme de poudre à inhaler est aussi à l'étude.

Donc, le vaccin idéal devrait pouvoir être administré aux enfants plus jeunes, être non injectable, thermostable et prêt à l'emploi sans devoir être reconstitué. (16)

## VACCINATION ANTIMORBILLEUSE



**EFFETS INDESIRABLES**

hyperthermie  
rougeole à minima  
anergie tuberculitique  
purpura thrombopénique  
adénite

<sup>1</sup> Les taux de séroconversion sont les meilleurs à partir de l'âge de 2 ans.

<sup>2</sup> La vaccination par virus vivant atténué est une contre-indication de principe chez la femme enceinte. Une vaccination accidentelle ne conduit pas nécessairement à une I.V.G..

<sup>3</sup> Elle est effectuée en 1 seule injection, avec : ROR-Vax en primo-vaccination  
Rouvax } en rappel  
Rudi-Rouvax }  
Un rappel est recommandé à 11-13 ans.

<sup>4</sup> Elle est faite avec ROR-Vax.  
Un rappel est fait 6 mois plus tard.

### ***II-1-1-2-La rubéole***

La rubéole est une maladie éruptive qui touche principalement les enfants (surtout entre 4 et 10 ans). A cet âge, les complications sont rares (atteinte articulaire, thrombopénie, atteinte neurologique) et la mortalité quasi nulle. (6)

Toutefois, si une femme la contracte au cours des 14 premières semaines de grossesse, les conséquences pourront être dramatiques pour le fœtus. Jusqu'à 70 % des bébés naîtront avec des infirmités irréversibles (cécité, surdité, atteintes cérébrales, insuffisances cardiaques ...). On note en outre une augmentation de 50 % des avortements spontanés. (16)

La rubéole se transmet surtout par voie aérienne respiratoire après contacts répétés et/ou prolongés. La contagiosité commence 7 jours avant l'éruption et se prolonge 14 jours après le début de l'éruption, avec une contagiosité maximale 5 jours avant et 6 jours après l'éruption. La contamination d'une femme enceinte est donc très difficile, voire impossible à éviter. (6)

La vaccination rubéoleuse généralisée des enfants des deux sexes permet ainsi de limiter la diffusion du virus sauvage et de faire disparaître l'endémie et les épidémies qui menacent les femmes enceintes séronégatives.

Le vaccin contre la rubéole, en France, est fabriqué à partir de la souche virale vivante atténuée *Wistar RA 27/3*. Elle provient d'implants de tissu de fœtus à la suite d'un avortement thérapeutique pour rubéole maternelle (*RA* : rubella abortus). Elle est atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines. (6)

Après vaccination, la séroconversion qui atteint un taux supérieur à 95 %, est effective en 15 jours à 2 semaines et persiste durant 18 à 20 ans. En France, 98 % des femmes gardent une immunité pendant 6 à 10 ans. Les réinfections restent donc très rares. (1)(6)(9)

En France, à l'âge de deux ans, la couverture vaccinale est de l'ordre de 74 %. D'après l'O.M.S., la vaccination universelle des enfants contre la rubéole n'est recommandée que si une couverture très élevée peut être garantie (plus de 90 %) et si la vaccination des femmes en âge de procréer est introduite en même temps (dans le cas contraire, la vaccination sélective des groupes à haut risque est préférable). (16)

Les contre-indications et les précautions d'emploi lors de la prescription du vaccin sont :

- déficit immunitaire congénital ou acquis [enfant de mère V.I.H. positive d'âge inférieur à 9-10 mois, traitement immunodépresseur, corticothérapie, syndrômes malins généralisés, leucémies (radiothérapie, antimétabolites)] ;

- injection récente de gammaglobulines, inférieure à 6 semaines, voire 3 mois, ou dans les 2 semaines suivantes ;

- la vaccination des personnes ayant déjà fait une séroconversion n'est aucunement contre-indiquée, elle est tout au plus inefficace ;

- grossesse : la potentialité tératogène du vaccin le fait contre-indiquer formellement ; ainsi une contraception efficace sera entreprise 1 mois avant et 2 mois après la vaccination de la femme séronégative à la rubéole. Toutefois aucune étude n'a encore permis d'affirmer que le vaccin a un tel effet sur le fœtus. En effet, une étude américaine faite sur des cas de vaccination chez des femmes enceintes méconnues et suivies jusqu'à terme, a montré que sur 1176 cas, aucun enfant né n'était atteint de rubéole congénitale. (6)

De plus, le pourcentage d'isolement du virus rubéoleux dans les produits de conception est inférieur à 4 % pour le vaccin RA 27/3, ce qui était la faible possibilité de risque de contagion fœtale. Donc la vaccination accidentelle d'une femme enceinte (3 mois avant à 3 mois suivant la conception) ne justifie qu'exceptionnellement une I.V.G.. (2)(6)(17)(18)

L'étude de la vaccination contre la rubéole en post-partum a mis en évidence une élimination du virus vaccinal par le lait maternel. Néanmoins, sa transmission au nouveau-né reste sans danger puisqu'elle n'entraîne qu'un faible pourcentage de séro-conversion transitoire, et ce sans aucune manifestation clinique de la rubéole ;

(2)

- insuffisance cardiaque : il faut s'abstenir de pratiquer une vaccination au cours de cardiopathies décompensées ; (10)

- hyperthermie en cours ;

- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;

- forte réaction après une injection antérieure ;

- allergie à la néomycine, à la kanamycine, et à l'œuf si on utilise un vaccin associé.

Les interactions médicamenteuses sont principalement liées à l'utilisation de molécules immunodépresseuses telles la ciclosporine, l'interféron, la plupart des molécules utilisées en cancérologie, les corticoïdes ... (1)(9)(10)

La vaccination contre la rubéole ne doit être suivie d'une injection d'immunoglobulines ou de produits en contenant (plasma, sang) qu'après un délai de deux semaines.

Les vaccins anticholérique et antityphoïdique sont incompatibles avec celui de la rubéole. (9)

Une négativation transitoire des tests tuberculiques peut s'observer après la vaccination. (1)

Un vaccin vivant atténué ne peut être associé à d'autres vaccins vivants atténués que si l'injection a lieu le même jour. A contrario, un intervalle d'un mois doit être respecté entre l'injection des différents vaccins.

Le vaccin contre la rubéole a une meilleure tolérance infantile. Chez l'adulte, les réactions sont plus fréquentes. L'apparition de ces signes survient en général entre le 3<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour qui suit l'injection. On note :

- des réactions fébriles au 5<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> jour (10 à 20 %) ;
- des exanthèmes rubéoliques au 14<sup>ème</sup> jour (5 à 10 %) ;
- des adénopathies fugaces au 14<sup>ème</sup> jour (15 à 20 %, surtout chez l'adulte) ;
- des arthralgies (1 % chez l'enfant, mais 5 à 15 % chez l'adulte) qui guérissent spontanément sans séquelle et sans traitement ;
- des accidents neurologiques exceptionnels d'apparition concomitante aux arthralgies, sont rapportés. Ils s'agit surtout de manifestations douloureuses affectant les extrémités et qui sont transitoires, mais aussi très rarement d'accidents neurologiques graves de type encéphalopathies (myélite diffuse sans rapport évident avec la vaccination, polyradiculonévrite) ; (2)(19)
- une tuméfaction ganglionnaire, surtout cervicale, qui n'évolue jamais vers la suppuration a été notée dans 15 à 20 % des cas ; (2)
- des purpuras thrombopéniques : ils sont rapportés après vaccination rubéoleuse et après vaccin R.O.R. (dans les 19 jours qui suivent en moyenne). L'évolution est favorable dans 95 % des cas enregistrés (40/42). A noter qu'il est impossible de faire actuellement le distinguo entre une thrombopénie post-vaccinale et un purpura thrombopénique aigu idiopathique de l'enfance, car leur pourcentage est du même ordre. (2)(6)

Le vaccin antirubéoleux est présenté sous forme d'un lyophilisat qui sera reconstitué à l'aide d'un solvant (eau ppi), au moment de l'injection SC ou IM. Sa conservation a lieu entre +2°C et +8°C.

En France, seule la souche *Wistar RA 27/3* est utilisée. Le vaccin est soit monovalent : Rudivax® (PM-SDM), soit associé : avec le vaccin antimorbilleux Rudi-Rouvax® (PM-SDM), avec le vaccin antimorbilleux et antiourlien ROR-Vax® (PM-SDM) et Immu-ORR® (Inava).

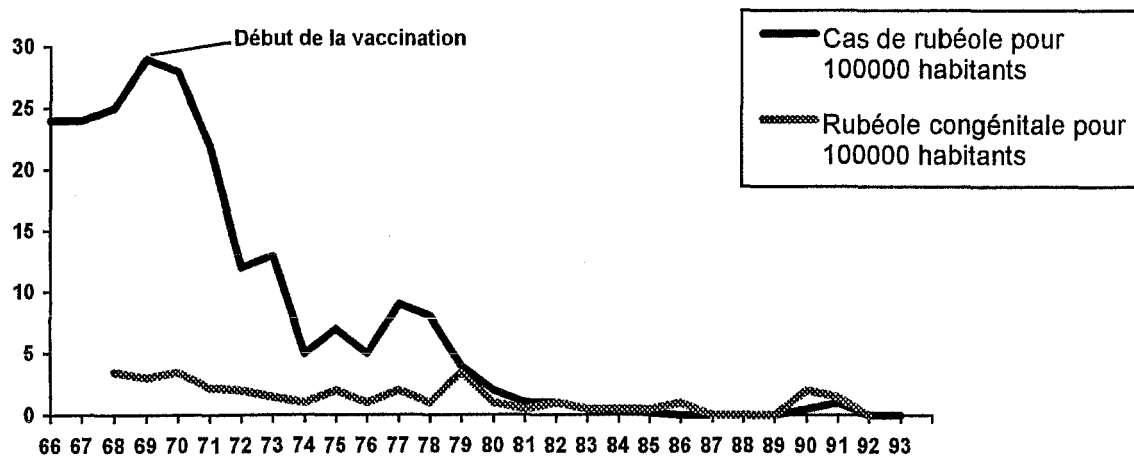
La première injection est préconisée à l'âge de 12-15 mois chez tous les enfants (généralement au moment de l'injection du vaccin trivalent), suivi chez les jeunes filles (à l'âge prépubertaire) d'un rappel. Etant donné le risque théorique d'atteinte fœtale, la vaccination des jeunes femmes est impérativement associée à

une contraception efficace commencée un mois avant et poursuivie les deux mois suivants. (6)

Cette stratégie combinée est considérée comme le moyen le plus rapide d'interrompre la transmission de la maladie et d'éradiquer les cas de rubéole congénitale. Ceci fait partie des objectifs de l'O.M.S. d'ici l'an 2000 au niveau européen. Comme vu ci-dessus, le plan de vaccination en France est censé couvrir la totalité de la population à risque, mais il reste néanmoins un pourcentage trop important de personnes non vaccinées pour permettre une protection complète.

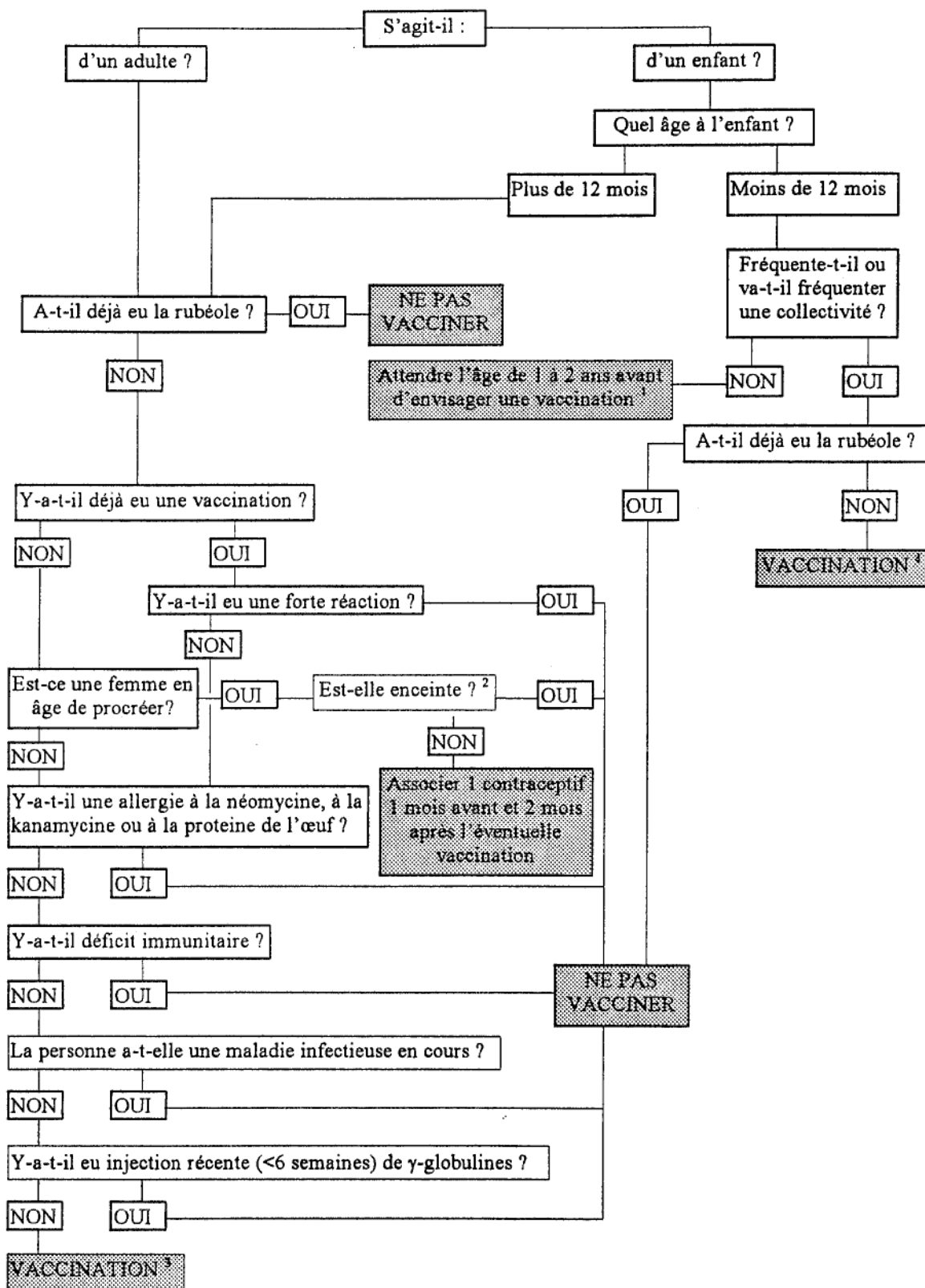
Le virus continu donc à circuler intensément en France, justifiant un renforcement de la prévention vaccinale. Si la diminution de l'incidence observée entre 1982 et 1992 est liée à une généralisation de la vaccination des nourrissons, la couverture vaccinale insuffisante chez les grands enfants fait reculer les épidémies vers la population adolescente et adulte (surtout parmi les garçons). Il est donc urgent de profiter de toutes les occasions pour vacciner les femmes (par exemple lors d'une consultation prénuptiale ou de contraception, à la maternité juste après l'accouchement), sachant de plus que la moyenne d'âge de la maternité augmente (28,7 ans en 1994), mais aussi les garçons (par exemple au moment du futur " Rendez-Vous Citoyen") afin de réduire la circulation du virus. (6)

En 1994, 47 % des 146 cas français de rubéole déclarée ont été recensés chez des femmes enceintes. L'incidence annuelle de l'infection est, pour la même année, évaluée à 9 pour 10000 naissances. Résultats prouvant qu'en dépit de la politique de vaccination mise en place et qui a permis d'obtenir une réduction de l'incidence de la rubéole congénitale, des épidémies surviennent à nouveau chez les adultes. (20)



Cas de rubéole et de rubéole congénitale aux Etats-Unis (21)

## VACCINATION ANTIRUBEOLEUSE





**EFFETS INDESIRABLES**

hyperthermie  
exanthèmes rubéoliques  
adénopathies fugaces  
arthralgies  
purpuras thrombopéniques  
accidents neurologiques

<sup>1</sup> Les taux de séroconversion sont les meilleurs à partir de l'âge de 2 ans.

<sup>2</sup> Bien qu'aucun cas d'atteinte fœtale n'ait jamais été décrit, la vaccination antirubéoleuse est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte. Une vaccination accidentelle ne conduit pas nécessairement à une I.V.G..

<sup>3</sup> Elle est effectuée en 1 seule injection, avec : ROR-Vax en } en rappel  
          Rudivax        }  
          Rudi-Rouvax  
Un rappel est recommandé à 11-13 ans.

<sup>4</sup> Elle est faite avec ROR-Vax.  
Un rappel est fait 6 mois plus tard.

### II-1-1-3-Les oreillons

Les oreillons sont dus à un paramyxovirus à réservoir strictement humain. C'est une maladie virale, en général bénigne, très contagieuse, frappant l'enfant et l'adulte jeune, et caractérisée par une parotidite. L'incubation silencieuse de 21 jours associe une parotidite, une fièvre modérée, une angine, des localisations méningées, testiculaires ou ovariennes, et rarement des atteintes du pancréas et des néphrons.

En France, il existe deux souches virales qui sont utilisées en fonction de la "complexité" du vaccin envisagé.

Pour ce qui est du vaccin simple, Imovax Oreillons® (PM-SDM), la souche *Urabe AM-9* d'origine japonaise est utilisée depuis 1983. Isolée à partir de la souche d'un enfant atteint d'oreillons, le virus a été atténué par passages dans différents systèmes de cellules embryonnaires et animales, après adaptation à l'embryon de poussin.

En ce qui concerne le vaccin associé (vaccin antimorbilleux, antiourlien, antirubéoleux), la souche *Jeryl Lynn* est utilisée depuis 1994. Le virus est atténué par passage sur œufs embryonnés puis cultures cellulaires de fibroblastes d'embryon de poulet.

Bien que la souche *Urabe AM-9* soit réputée plus immunogène que la souche *Jeryl Lynn*, cette dernière s'est révélée mieux tolérée : elle a notamment fait preuve d'une incidence moins importante quant aux méningites post-vaccinales (1 cas sur 1 million de doses contre 1 cas sur 11 à 20 mille doses). (6)

La séroconversion vaccinale apparaît après une quinzaine de jours. Elle est effective chez près de 98 % et la durée de l'immunité après une injection est d'au moins quinze ans. (6)

Le vaccin contre les oreillons permet ainsi la protection de la majorité de la population. Cette vaccination peut d'ailleurs, au même titre que celle contre la rougeole, être faite dès l'âge de 9 mois lorsque les enfants sont amenés à fréquenter des collectivités. Bien sûr, une deuxième injection aura lieu 6 mois après afin de palier à l'inactivation du vaccin par les anticorps maternels. Généralement, la vaccination est couplée à celle de la rougeole et rubéole à l'âge de 12 mois.

Les contre-indications et précautions d'emploi à l'injection de ce vaccin sont :

- déficits immunitaires congénital ou acquis [enfant de mère V.I.H. positive d'âge inférieur à 9-10 mois, traitement immunodépresseur, corticothérapie, syndromes malins généralisés, leucémies (radiothérapie, antimétabolites)] ;
- injection récente de gammaglobulines, inférieure à 6 semaines, voire 3 mois ;

- grossesse : la vaccination ourlienne n'est jamais envisagée chez la femme enceinte, car sans intérêt. Il n'a jamais réellement été établi de lien entre des anomalies congénitales et le fait que la mère ait été vaccinée durant sa grossesse. Cependant, ce vaccin comme tout vaccin vivant atténué amène une contre-indication de principe chez la femme enceinte, mais une vaccination effectuée par mégarde ne doit pas amener une I.V.G. ; (2)

- insuffisance cardiaque : il faut s'abstenir de pratiquer une vaccination au cours de cardiopathies décompensées ; (10)

- hyperthermie en cours ;

- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives;

- allergie à la néomycine, aux protéines de l'oeuf ;

- forte réaction après une injection antérieure.

Les interactions médicamenteuses sont principalement liées à l'utilisation de molécules immunodépressives telles la ciclosporine, l'interféron, la plupart des molécules utilisées en cancérologie, les corticoïdes ... (1)(9)(10)

La vaccination contre les oreillons ne doit être suivie d'une injection d'immunoglobulines ou de produits en contenant (plasma, sang) qu'après un délai de deux semaines. Si une administration de ces produits est indispensable, elle entraîne une nécessité de revaccination (dans les délais vus ci-dessus). (1)(6)(9)

Le vaccin anticholérique et antityphoïdique sont incompatibles avec le vaccin anti-ourlien. (9)

On peut observer une négativation transitoire des tests tuberculiques après la vaccination. (1)

A noter que pour tout vaccin vivant atténué, l'association à d'autres vaccins vivants atténués peut avoir lieu le même jour de l'injection, sinon un intervalle d'un mois entre les deux vaccins doit être respecté. (2)

Les effets indésirables consécutifs à une vaccination anti-ourlienne sont généralement bénins.

Des réactions fébriles modérées ont lieu dans 3 à 4 % des cas, un érythème et/ou nodule au point d'injection dans 9 % des cas, une parotidite fugace, indolore, unilatérale apparaissant entre le 10<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour suivant l'injection et concernant 1 % des cas, sont les manifestations les plus fréquentes.

Cependant, des cas de méningites post-vaccinales demeurent, et elles font l'objet d'une attention particulière. Leur fréquence, comme vu plus haut, est néanmoins faible puisqu'un cas sur un million est dénombré lors des vaccinations par la souche *Jeryl-Lynn* utilisée dans les vaccins polyvalents ROR-Vax® (PM-MSD) et IMMU-ORR® (Inava). Le fait que, dans le cas de la souche *Urabe AM-9*, l'incidence atteigne jusqu'à un cas pour 11000 doses injectées, a amené les autorités médicales

britanniques à la suspension de cette souche au profit de la précédente. Une telle mesure a déjà été prise en France en ce qui concerne le vaccin trivalent et ne devrait pas tarder à être prise en ce qui concerne le vaccin monovalent. (6) Ces méningites sont le plus souvent bénignes et rapidement réversibles. (9)

Le développement d'orchites post-vaccinales a été très rarement rapporté.

Le vaccin est conservé à une température comprise entre +4°C et +8°C. Le lyophilisat qui constitue le vaccin anti-ourlien est reconstitué extemporanément à l'aide d'un solvant. L'injection est soit sous-cutanée, soit intra-musculaire. (1)

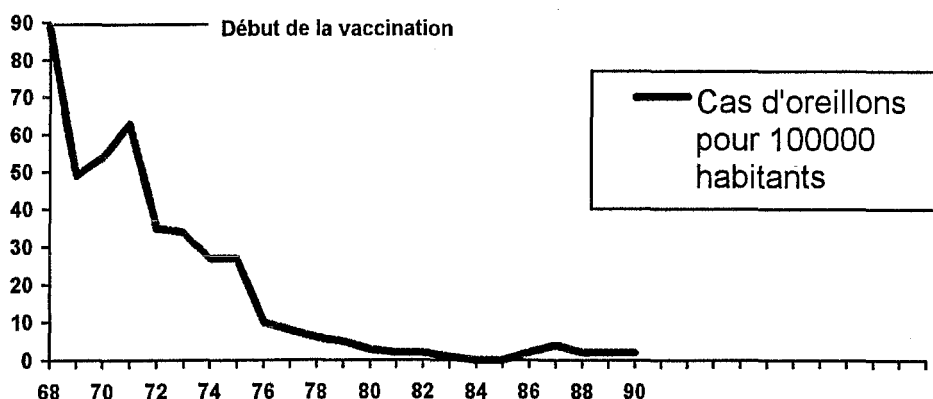
Deux vaccins sont commercialisés dans notre pays ; un monovalent Imovax Oreillons® et un associé ROR-Vax®, tous deux commercialisés par PMsv. Le vaccin contre les oreillons, fait en une seule injection, est recommandé en association aux vaccins antirougeoleux et antirubéoleux pour tous les nourrissons entre 12 et 24 mois. Le rattrapage est recommandé aussi à 6 ans. A 11-13 ans, un rattrapage ou un rappel est fait chez les garçons et les filles. Pour des enfants qui seraient vaccinés avant 12 mois, une 2<sup>ème</sup> injection est nécessaire 6 mois plus tard.

En cas de contagion chez un sujet non immunisé, une vaccino-prophylaxie peut être administrée dans les 48 heures qui suivent le contagion.

Il est utile également de vacciner, à l'aide du vaccin monovalent, des adolescents ou de jeunes adultes n'ayant pas eu de manifestations cliniques d'oreillons, surtout lorsqu'ils vivent en collectivité ou sont exposés au risque.

L'éradication de cette pathologie virale pourrait donc être effective en France, étant donné le taux de protection vaccinale (98 %). Seulement, la couverture vaccinale dans notre pays en 1992 était de 64 % chez les enfants de 24 mois. Néanmoins une progression sensible est observée puisque en 1993, 75 % des enfants à 6 ans étaient vaccinés.

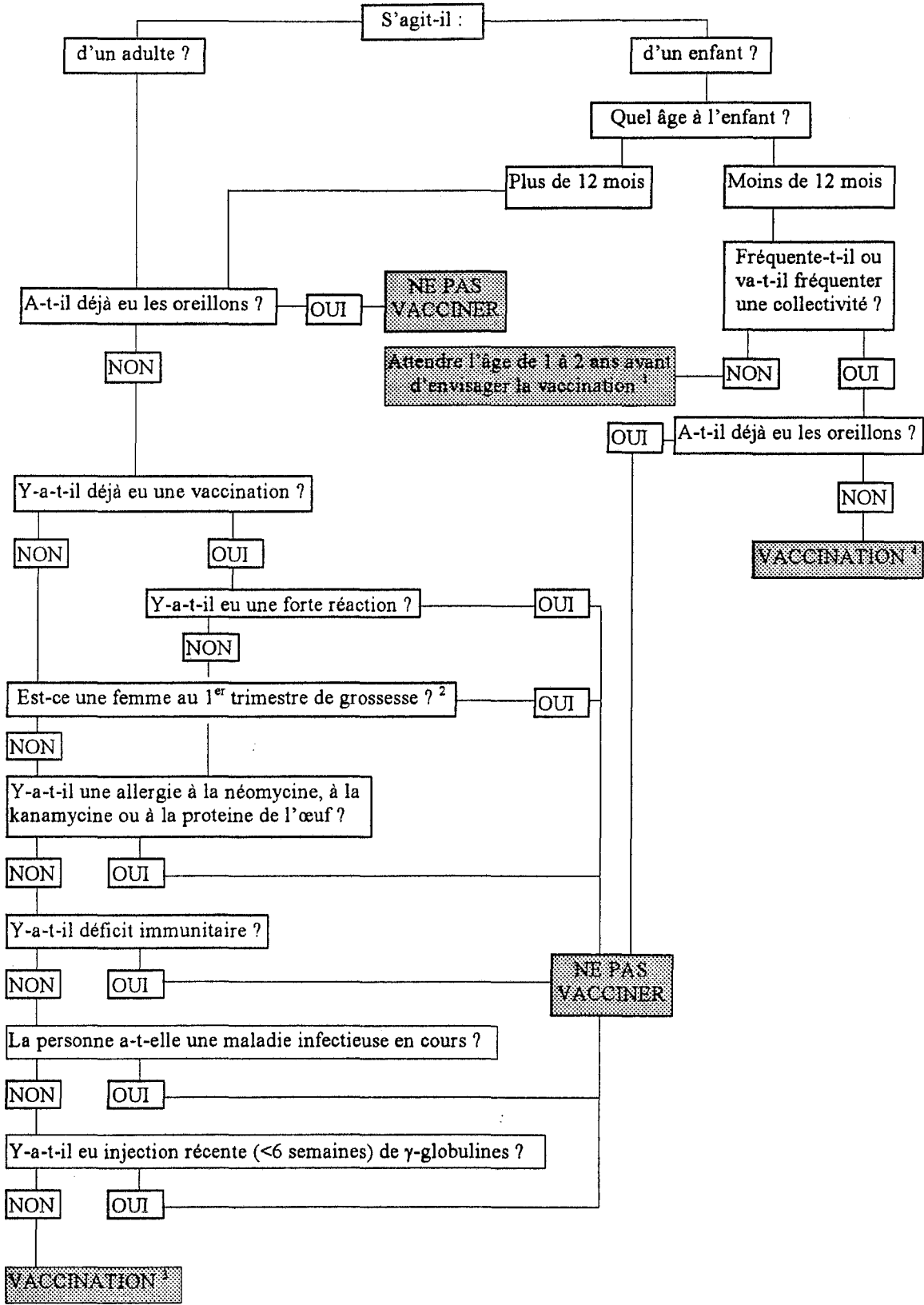
L'élimination des oreillons fait partie des objectifs de l'O.M.S. pour l'Europe.



Taux d'incidence des oreillons aux Etats-Unis

(MMWR 1990; 39, 30)

# VACCINATION ANTI-OURLIENNE



**EFFETS INDESIRABLES**

hyperthermie  
érythème, nodule au point  
d'injection  
parotidite fugace  
méningite post-vaccinale  
orchite

<sup>1</sup> Les taux de séroconversion sont les meilleurs à partir de l'âge de 2 ans.

<sup>2</sup> La vaccination par virus vivant atténué est une contre-indication de principe chez la femme enceinte. Une vaccination accidentelle ne conduit pas nécessairement à une I.V.G..

<sup>3</sup> Elle est effectuée en 1 seule injection, avec : ROR-Vax en primo-vaccination  
Immovax en rappel  
Un rappel est recommandé à 11-13 ans.

<sup>4</sup> Elle est faite avec ROR-Vax.  
Un rappel est fait 6 mois plus tard.

### ***II-1-1-4-Le R.O.R.***

L'association vaccinale des trois vaccins, antimorbilleux, antirubéoleux et antiourlien combine dans le vaccin ROR-Vax® (PM-MSD) les souches atténuées *Edmonston Moraten 749 D*, *Wistar RA 27/3 M* et *Jeryl Lynn*.

Ce changement des souches *Schwarz* et *Urabe AM-9* est récent puisque leur A.M.M. en France date de 1994. La substitution par la souche *Jeryl Lynn* de la souche *Urabe AM-9* a permis de réduire sensiblement les syndrômes méningés consécutifs à l'utilisation de cette dernière.

L'immunité qui suit l'injection du vaccin apparaît après une quinzaine de jours et persiste, d'après une extrapolation des durées d'immunité des vaccins monovalents, entre 10 et 20 ans. Les taux de séroconversion sont ceux des monovalents, c'est à dire nettement supérieur à 90 %.

La prévention conjointe de la rougeole, des oreillons et de la rubéole a lieu de préférence chez l'enfant entre 12 et 15 mois, mais peut être pratiquée dès 9 mois s'il est amené à fréquenter des collectivités. Une revaccination sera nécessaire 6 mois plus tard.

Pour la vaccination de l'adulte qui s'est révélé séronégatif soit à la rubéole, soit aux oreillons, les vaccins monovalents (respectivement *Rudivax®* et *Imovax Oreillons®*) sont à privilégier, bien qu'il n'y ait aucun risque à vacciner un sujet ayant déjà eu la rougeole, la rubéole ou les oreillons. **(1)(2)**

En ce qui concerne les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions et les effets indésirables, ils reprennent ceux des trois vaccins monovalents.

A rappeler notamment que :

- la vaccination d'une femme devra s'accompagner d'un mode efficace de contraception, qui sera poursuivi durant les deux mois suivants. Mais une vaccination effectuée au cours d'une grossesse méconnue ne conduira qu'exceptionnellement à une I.V.G. ;

- la vaccination sera toujours pratiquée à distance d'une injection d'immunoglobulines (6 semaines à 3 mois après, 2 semaines avant) en raison des risques d'inactivation ;

- la vaccination par des virus vivants atténués est contre-indiquée chez les personnes immunodéprimées, quelle qu'en soit la cause ;

- l'allergie à l'un des constituants (protéines de l'œuf, néomycine et kanamycine) amène une contre-indication ;

- une maladie infectieuse aiguë ou subaiguë évolutive, une fièvre en cours, feront reporter la vaccination ;
- étant donné la prévalence des hyperthermies consécutives à la vaccination, un traitement antipyrétique type (par exemple du paracétamol) sera associé.

La vaccination est recommandée chez l'enfant dès l'âge d'un an. Elle peut être faite simultanément en deux sites séparés avec le rappel diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite et Hib.

En cas d'exposition dans un milieu où il y a risque d'épidémie (style collectivité), la vaccination peut avoir lieu dès le 9<sup>ème</sup> mois, suivie d'une deuxième vaccination 6 mois plus tard.

Une stratégie de rattrapage a lieu entre 2 et 6 ans.

Le Comité technique des vaccinations et le Comité supérieur d'hygiène publique de France ont recommandé l'adjonction d'une deuxième dose du vaccin trivalent entre 11 et 13 ans. Le but de ce nouveau rappel au plan individuel est de protéger les 5 à 10 % des enfants n'ayant pas séroconverti après la première vaccination, de renforcer l'immunité des enfants vaccinés dans la petite enfance et dont la protection s'atténue (plus de 10 % des enfants ayant été vaccinés à 12 mois ne possèdent plus d'immunité), et enfin d'offrir une protection aux enfants de douze ans ayant échappés à la vaccination. (22)

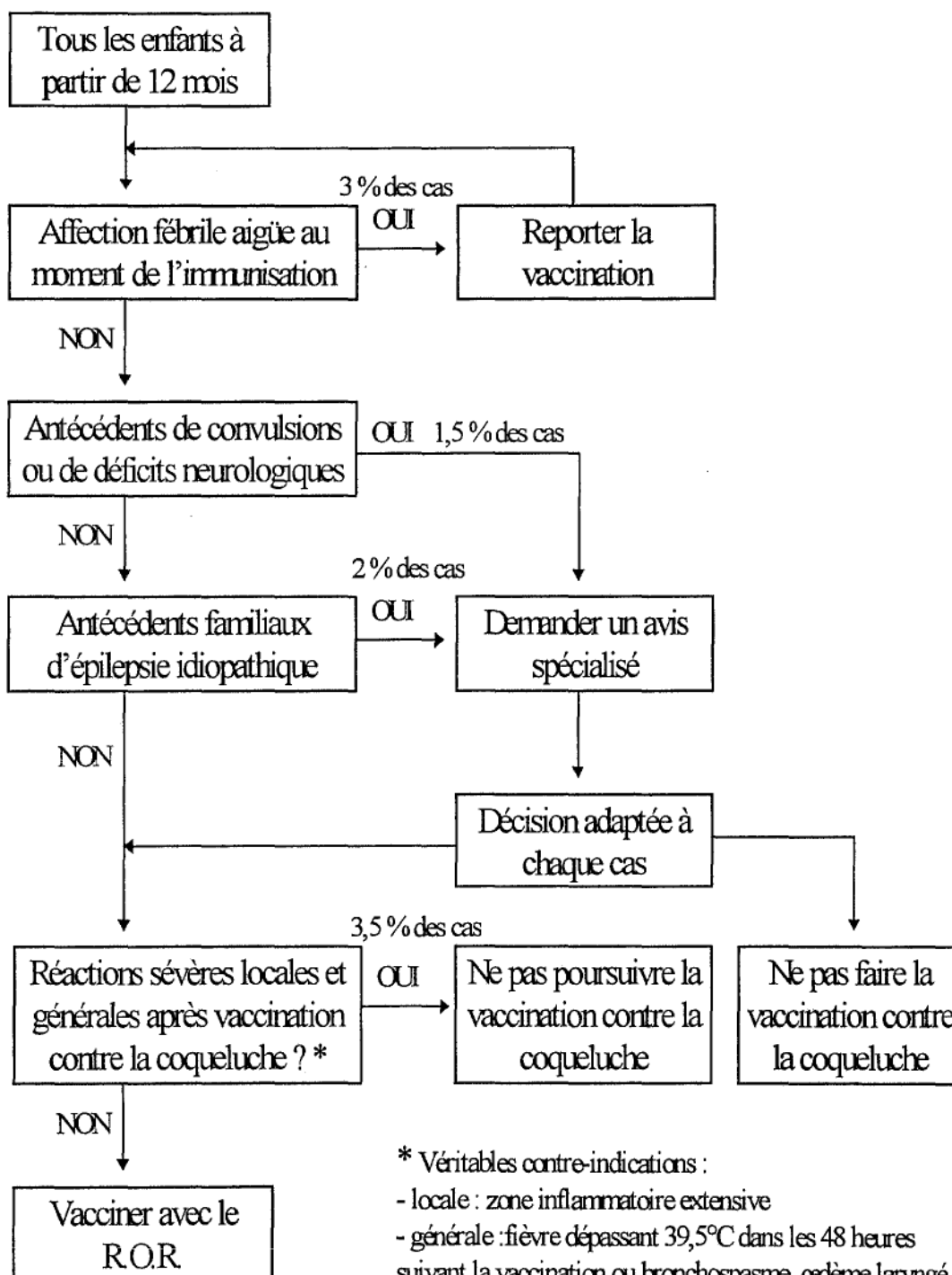
La campagne de rappel pour le vaccin trivalent a été lancée en France, en Septembre 1996 par le Ministère de la Santé ; elle est estimée à 11 millions de francs (7 millions pour la communication, et 4 millions en ce qui concerne les lots vaccinaux et les consultations médicales). (24) Cette campagne a pour but une couverture vaccinale maximale de la population et donc pour finalité l'éradication des trois maladies d'ici le siècle prochain, conformément aux souhaits de l'O.M.S..

Or la vaccination de masse induit une élévation de l'âge moyen des cas et donc de la croissance de la gravité de ces trois maladies. Les données actuelles de surveillance en France confirment déjà l'augmentation de la fréquence de survenue de ces maladies chez les grands enfants et les jeunes adultes, avec notamment une élévation du nombre d'infections rubéoleuses durant la grossesse depuis 1993 (l'incidence a triplé par rapport à l'année précédente : 78 cas constatés), deux épidémies rubéoleuses d'environ 2000 cas observées en 1993 et 1994, 55000 cas d'oreillons en 1995 dont 60 % chez des adultes. (24)(25)

Ce n'est qu'en persévérant dans cette voie, que la couverture vaccinale pourra atteindre un taux suffisant pour permettre une protection de la population entière. Même si actuellement nous sommes loin des taux préconisés par l'O.M.S. (90 %), des enquêtes montrent que l'on y tend.

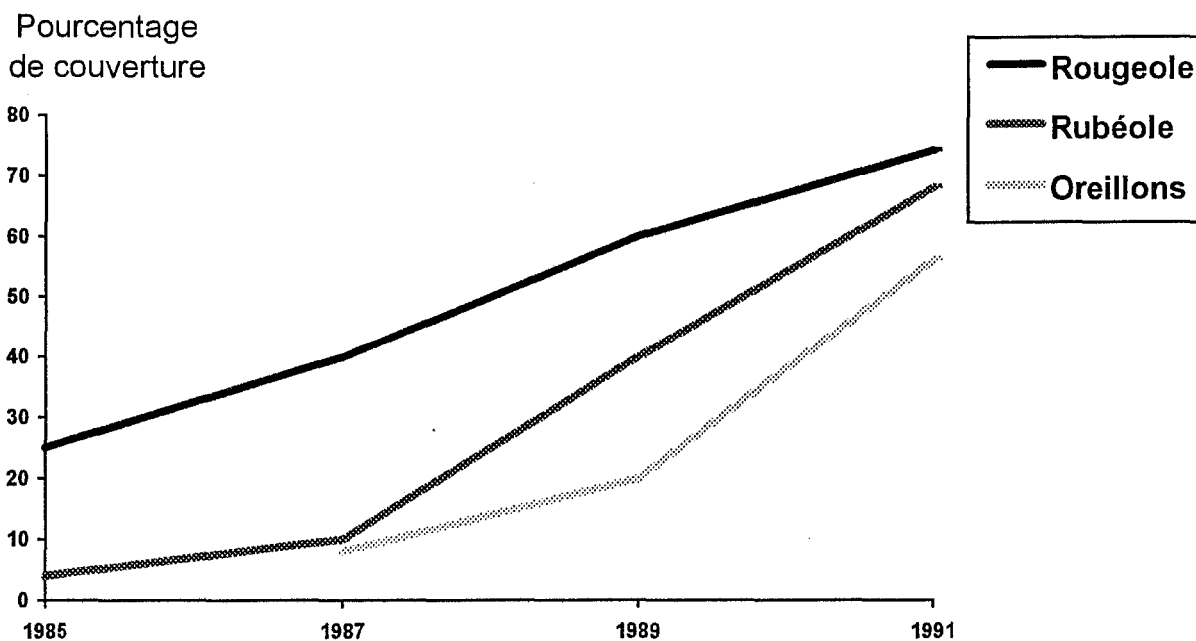


**SCHEMA DE VACCINATION AVEC LE R.O.R. (23)**



\* Véritables contre-indications :

- locale : zone inflammatoire extensive
- générale : fièvre dépassant 39,5°C dans les 48 heures suivant la vaccination ou bronchospasme, œdème laryngé, collapsus, convulsion, ou état d'agitation (hurlements, pleurs inconsolables) survenant dans les 72 heures



Evolution de la couverture vaccinale en France (26)

Ainsi en ce qui concerne la génération des enfants nés en 1987 ayant bénéficié de la stratégie de rattrapage, une enquête menée en 1993, portant sur 17295 enfants répartis sur l'ensemble du territoire, a montré que 81,5 % étaient vaccinés contre la rougeole, 80 % contre la rubéole et 77 % contre les oreillons. (27)

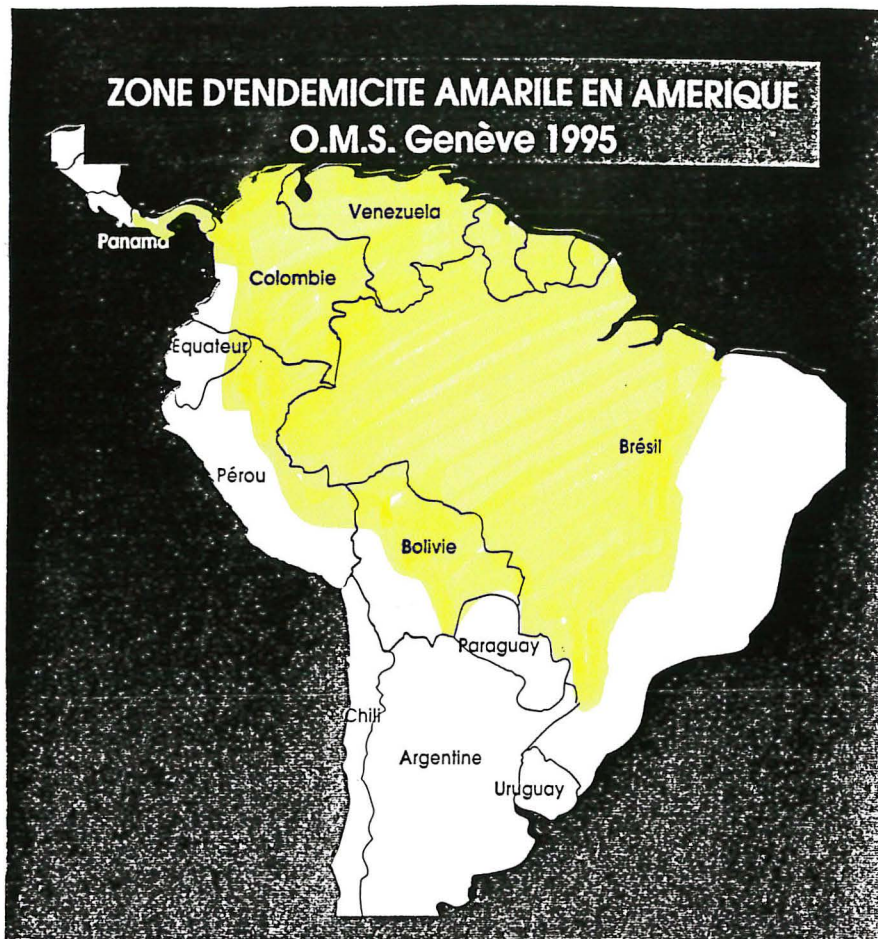
De prochaines études mettront certainement en évidence que la seconde dose du vaccin trivalent à 11-13 ans augmentera sensiblement ces taux.

Cette campagne permettra à la France d'imiter la Finlande, le premier pays qui, grâce à cette stratégie vaccinale de rappel du vaccin trivalent, semble avoir éliminé les 3 maladies après 12 ans d'efforts. (6)

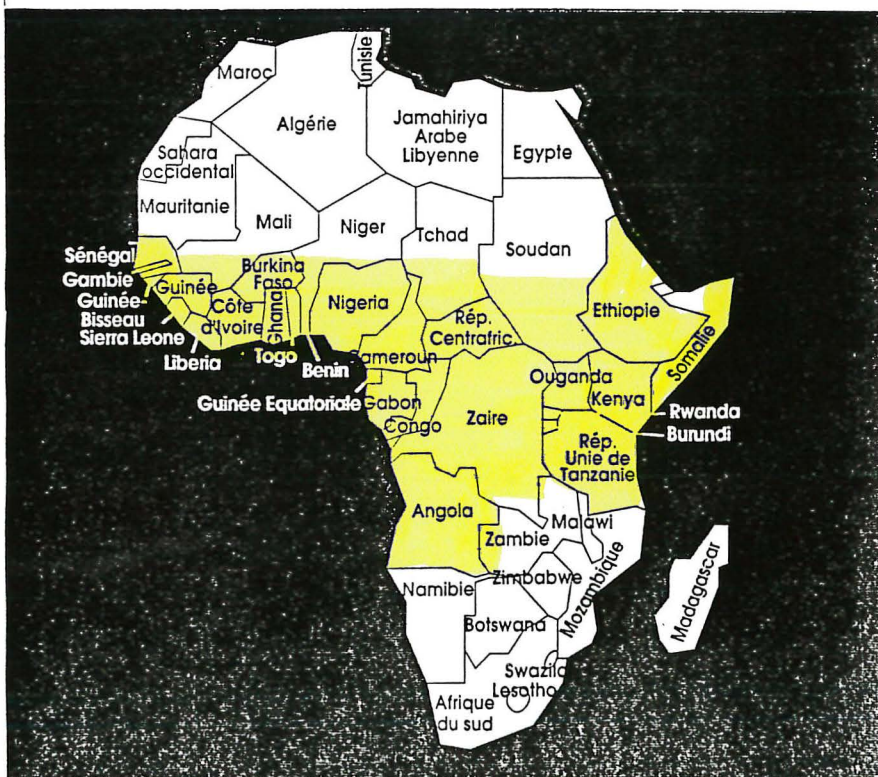
### *II-1-1-5-La fièvre jaune*

La fièvre jaune est une zoonose due au virus amaril (famille des flaviridæ). Le virus a pour vecteur deux principales espèces de moustiques (*Aedes* et *Hæmogogus*, respectivement pour l'Afrique et pour l'Amérique) chez lesquelles il se multiplie (période d'incubation extrinsèque). Puis par piqûre, il y a transmission aux mammifères réceptifs (notamment les singes).

La fièvre jaune sévit dans la zone intertropicale d'Afrique (entre le 15° de latitude Nord et le 15° de latitude Sud) et d'Amérique (entre le 10° de latitude Nord et le 20° de latitude Sud) sur le mode endémo-épidémique. (6)



Zone d'endémicité amarile dans les Amériques (OMS - Genève 1995).



Zone d'endémicité amarile en Afrique (OMS - Genève 1995).

C'est une maladie hémorragique virale caractérisée chez l'homme par une hépatonéphrite grave (d'où le nom évocateur donné à cette fièvre). La forme typique débute brutalement après une incubation de 3 à 6 jours et se déroule avec une allure cyclique comportant deux phases séparées par une courte période de rémission le 3<sup>ème</sup> ou le 4<sup>ème</sup> jour :

- phase rouge ou congestive, avec une fièvre élevée, des céphalées violentes, des myalgies lombo-sacrées et généralisées, des nausées et vomissements d'abord alimentaires, puis bilieux, un faciès vultueux, des urines foncées ;
- phase jaune ou hépato-rénale : elle s'annonce par une reprise de la fièvre et comporte l'ictère qui fonce progressivement, les vomissements de sang digéré (*vomito negro*), l'oligurie qui s'accompagne d'une albuminurie et peut aboutir à l'anurie. Les hémorragies touchent toutes les muqueuses. Les anomalies neurologiques sont constantes : anxiété, agitation ou prostration.

L'évolution se fait soit vers la mort (en moyenne du 6<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour), soit vers la guérison sans séquelles et avec une immunité solide et durable. La létalité est très variable selon les épidémies, de l'ordre de 10 à 50 % des formes cliniquement patentes. (6)

Vaccin à virus vivant atténué, la souche utilisée est *Rockefeller 17 D* qui est cultivée sur cellules d'embryon de poulet.

Quatre fabricants maintiennent des stocks de vaccin : Bio-Manguinhos au Brésil, l'Institut Pasteur au Sénégal, Pasteur-Mérieux-Conaught en France, Medeva-Evans au Royaume-Uni. La capacité mondiale totale est estimée par l'O.M.S. à 270 millions de doses. (16)

Le vaccin anti-amarile est l'un des plus efficaces, avec une immunité de longue durée, 10 ans admis mais vraisemblablement bien supérieure (il a été notifié la présence d'anticorps chez d'anciens soldats américains vaccinés 30 ans auparavant, pour lesquels la probabilité de contact amaril avec le virus était nulle). Le taux de séroconversion chez les receveurs est supérieur à 95 % et apparaît au 10<sup>ème</sup> jour suivant l'injection.

La vaccination est donc conseillée lors des voyages en zone d'endémie dès l'âge de 6 mois, ceci même pour des séjours de courte durée. Néanmoins tout Etat se trouvant en zone de réceptivité est en droit d'exiger un certificat de vaccination international à jour de toute personne âgée d'au moins un an pénétrant sur son territoire. A ce titre, la France oblige tout voyageur se rendant dans le département de la Guyane à être vacciné.

Les contre-indications et précautions d'emploi restent celles des vaccins viraux vivants, à savoir :

- affections malignes évolutives ;
- déficit immunitaire congénital et acquis, traitements immunodépresseurs, traitements par corticoïdes ;
- allergies aux protéines de l'œuf ;
- forte réaction après une injection antérieure ;
- femmes enceintes et enfants de moins de 6 mois. Néanmoins, en contexte épidémique, on vaccinera les femmes enceintes à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse et les nourrissons à partir de 4 mois, les bébés plus jeunes étant protégés par une moustiquaire. **(2)(6)(18)**

Pour ce qui est des interactions, il est à noter qu'il est déconseillé de pratiquer la vaccination anti-marijuana concomitamment à celle anticholérique. Un délai de 3 semaines doit être respecté entre les deux injections. Concernant les autres vaccins, seuls ceux à virus vivants sont à faire à un mois d'intervalle s'ils ne sont pas injectés le jour même. **(2)**

Les effets indésirables sont généralement bénins et ne concernent que 10 % des receveurs. Il s'agit principalement d'un syndrome pseudo-grippal associant une petite poussée fébrile, de légères céphalées et dorsalgies, et ne durant que du 4<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour suivant la vaccination. Des réactions allergiques ont été observées, dues à une intolérance aux protéines de l'œuf. Des cas de méningo-encéphalite ont été relevés dans la littérature ; ceux-ci seraient imputables à l'ancien vaccin Dakar, abandonné depuis au profit du vaccin Rockefeller. **(6)** De plus, sur les 18 cas relevés sur plus de 200 millions de doses administrées depuis 1945, 15 cas sont survenus chez des enfants âgés de 4 mois ou moins. Ceci a donc amené sa contre-indication chez l'enfant de moins de 6 mois. **(29)**

Le vaccin actuellement utilisé est donc le vaccin Stamaril®, présenté sous la forme d'un lyophilisat et reconstitué à l'aide de sérum physiologique. Sa conservation se fait entre +2°C et +8°C et l'injection au patient est soit sous-cutanée, soit intramusculaire.

Cette injection en France est effectuée dans des centres agréés par la Direction Générale de la Santé. Ils sont seuls habilités à délivrer les certificats internationaux de vaccination contre la fièvre jaune. Leur liste est produite en annexe 2. Le certificat est valable à compter du 10<sup>ème</sup> jour suivant la primovaccination (ou du jour de la revaccination) et ce durant 10 ans, date à laquelle un rappel doit être fait. **(9)**

Autant donc prévoir la vaccination lors d'un voyage plutôt que d'y être contraint à son arrivée dans le pays de destination.

Cette vaccination est fortement recommandée quelle que soit la durée du déplacement pour les personnes visitant des pays où le virus existe à l'état endémique. Ceci concerne 33 pays d'Afrique et 10 pays d'Amérique. De plus, certains pays exigent le certificat de vaccination anti-amarile à l'entrée sur leur territoire, particulièrement des voyageurs provenant d'une zone à risque. (2)

Il faut savoir qu'après une mise en échec de la maladie entre les années 50 et 70, la fièvre jaune connaît une recrudescence qui n'a jamais été aussi importante. La pauvreté urbaine, le surpeuplement et d'importants mouvements de population associés à une faible couverture vaccinale et à l'abandon ou à l'échec des programmes de lutte antivectorielle ont créé les conditions idéales pour des flambées explosives dans les zones urbaines. (16)

Ainsi, entre 1987 et 1991, il y a eu d'avantage de notifications de fièvre jaune (18735 cas et 4522 décès) que pendant toute autre période de 5 ans depuis les débuts de la notification en 1948. Ces chiffres sont en fait largement inférieurs, de par la sous-notification, au million de cas estimés. Les deux années suivantes ont vu une régression des cas notifiés (295 cas en 1992 et 393 cas en 1993), mais ont été suivies par une nouvelle et forte augmentation en 1994 (1313 cas).



### Résurgence de la fièvre jaune (30)

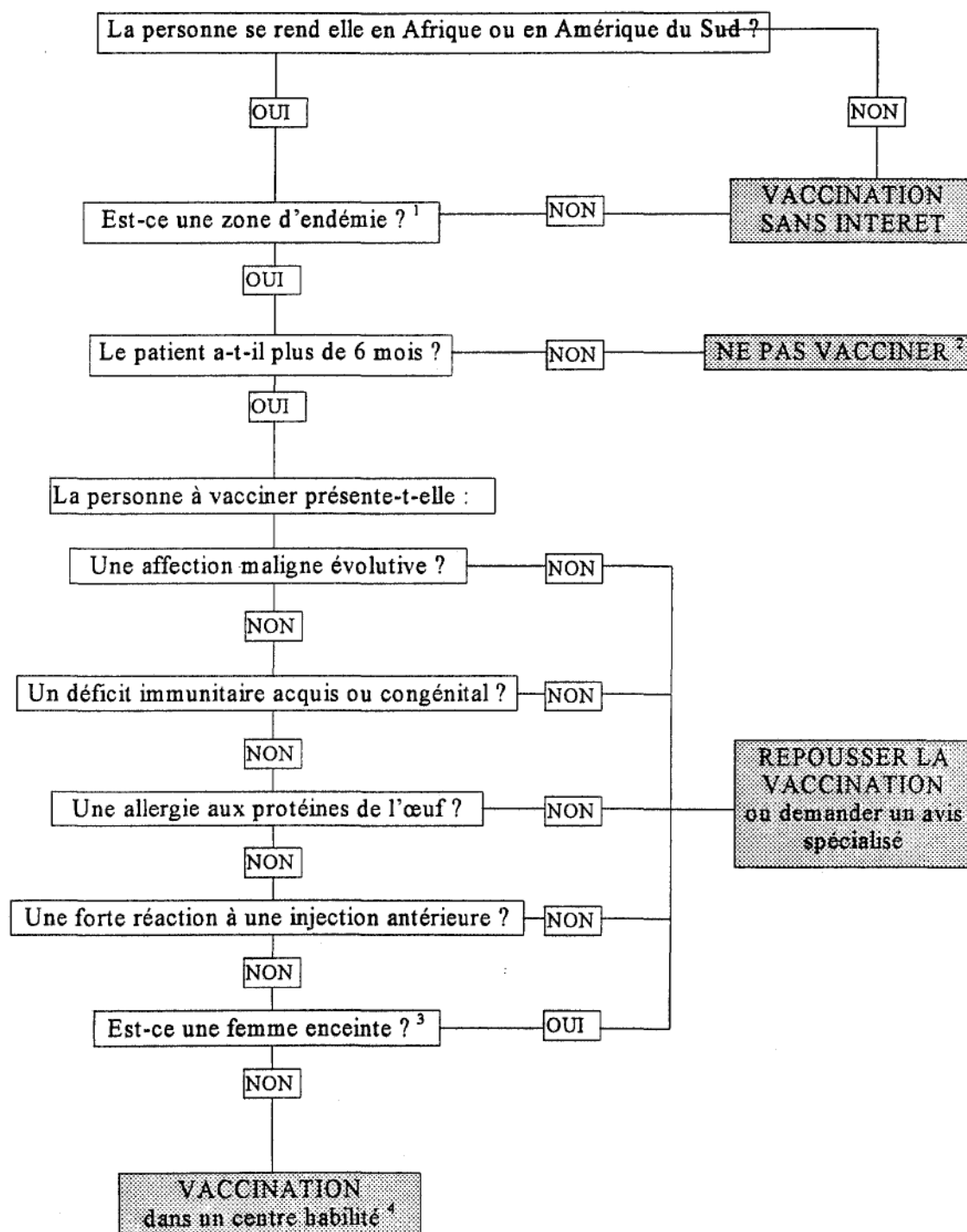
Après les épidémies détectées notamment au Kenya (1992), au Ghana (1993), au Gabon (1994), et au Libéria (1995), c'est actuellement le Bénin qui est le pays le plus touché. Ces flambées épidémiques urbaines sont le reflet de la situation africaine. En ce qui concerne les pays d'Amérique, la fièvre jaune demeure principalement une maladie sylvestre qui touche surtout les forestiers.

Le nombre de 200000 cas annuels estimés dans les 33 pays d'Afrique par les experts de l'O.M.S., a incité l'Organisation à lancer un plan de vaccination sur 5 ans d'un coût de 950 millions de francs.

Une étude coût-efficacité a montré que l'administration systématique du vaccin est sept fois plus efficace pour réduire le nombre de cas et de décès, que l'organisation en urgence de vaccinations de masse lors d'une épidémie. (16)

L'augmentation des épidémies, la non existence de traitement curatif, le taux de létalité important, le nombre de plus en plus grand de voyageurs, doivent amener toute personne se rendant en zone d'endémie à se prémunir par ce qui est l'une des prophylaxies vaccinales les plus efficaces.

### VACCINATION ANTIAMARILE



**EFFETS INDESIRABLES**  
 syndrome pseudo-grippal :  
 hyperthermie modérée,  
 légères céphalées,  
 dorsalgies

<sup>1</sup> Zones d'endémie :

AFRIQUE

Angola  
 Bénin  
 Burkina-Faso  
 Burundi  
 Cameroun  
 Cap-Vert  
 Centrafrique (République de)  
 Congo  
 Congo (République Démocra-  
 tique du, ex Zaïre)  
 Côte d'Ivoire  
 Djibouti  
 Ethiopie  
 Gabon  
 Gambie  
 Ghana  
 Guinée

Guinée Bissau  
 Guinée Equatoriale  
 Kénia  
 Libéria  
 Mali  
 Niger  
 Ouganda  
 Rwanda  
 Sénégal  
 Sierra Leone  
 Somalie  
 Soudan  
 Tanzanie  
 Tchad  
 Togo  
 Zambie

AMERIQUE du SUD

Bolivie  
 Brésil  
 Colombie  
 Equateur  
 Guyane  
 Guyane Française  
 Surinam  
 Panama  
 Pérou  
 Venezuela

<sup>2 et 3</sup> La vaccination chez l'enfant de moins de 6 mois et chez la femme enceinte est une contre-indication de principe. Des mesures prophylactiques autres seront prises (moustiquaire imprégnée d'un répulsif notamment).

<sup>4</sup> La liste des centres habilités à délivrer un certificat international de vaccination est en annexe 1 de ce document.



### *II-1-1-6-La poliomyélite "orale"*

La poliomyélite est une maladie due à 3 types de poliovirus (sérotypes 1, 2 et 3) appartenant au genre des entérovirus. Le réservoir est humain, constitué par les personnes infectées, le plus souvent de façon inapparente. La transmission se fait par contact avec les matières fécales ou les sécrétions pharyngées d'une personne infectée. (6)

L'affection se caractérise par des lésions des cornes antérieures (motrices) de la moëlle épinière, entraînant une paralysie qui peut aussi bien régresser totalement sans séquelle que conduire au décès par amyotrophie, des muscles respiratoires notamment. Si la maladie est incurable, elle peut être évitée par la vaccination.

Le vaccin poliomyélique oral (PM SDM) a été développé en 1961 par le Dr Albert Sabin. C'est un vaccin à virus vivant atténué préparé à partir des 3 types de virus poliomyélitiques vivants, souche *Sabin*, cultivés sur cellules de rein de singe (ou cellules Véro) et atténués. (6)(9)

L'immunité qu'il confère est à la fois tissulaire (elle se développe au niveau des sites de multiplication du virus sauvage, c'est à dire intestinal, par stimulation des IgA sécrétoires) et humorale (avec formation d'anticorps circulants). (2) Cette immunité est absolue dès la première prise orale, ce qui justifie son intérêt lors d'épidémies, et persiste au moins pendant 5 ans après le premier rappel. (9)

En France, la vaccination contre la poliomyélite est obligatoire depuis 1964. Les deux vaccins, Sabin et Salk Lépine, ont été utilisés jusqu'en 1987, date à laquelle seul le vaccin injectable a été recommandé pour la primo-vaccination, du fait du risque de paralysie poliomyélitique associé à la vaccination par voie orale (cf. effets indésirables). Le vaccin Sabin est recommandé pour les situations épidémiologiques particulières (épidémies). (2)

Les contre-indications et précautions d'emploi sont celles des vaccins vivants atténués, à savoir :

- déficit immunitaire congénital ou acquis chez le sujet à vacciner ou dans son entourage, ceci du fait de la réversion possible du virus vaccinal ;
- les maladies malignes évolutives ;
- l'hyperthermie ;
- les maladies infectieuses ;
- les diarrhées ;
- forte réaction après une injection antérieure ;

- grossesse : les vaccins viraux vivants sont contre-indiqués bien qu'aucune étude n'ait démontré une quelconque pathogénicité sur le fœtus. Cette contre-indication de principe ne justifie donc pas une I.V.G. dans le cas où une vaccination accidentelle aurait eu lieu en début de grossesse. De plus, il est à noter que l'on peut administrer sans risque le vaccin Sabin, au même titre que tous les vaccins vivants atténués, aux enfants d'une mère enceinte ; **(2)(18)(31)**

- pour les sujets allergiques à la kanamycine et/ou à la néomycine, il convient de faire une épreuve de tolérance du fait des traces de ces antibiotiques, inhérentes aux procédés de fabrication du vaccin. **(2)**

Les interactions du vaccin poliomyélitique oral découlent en partie des contre-indications. En effet, tout traitement immunodépresseur amène à employer non le vaccin oral, car vivant atténué, mais le vaccin inactivé Salk Lépine qui sera décrit plus loin.

Les seuls vaccins notifiés, incompatibles avec le vaccin Sabin, sont les vaccins antityphoïdique et anticholérique. **(9)**

En ce qui concerne les autres vaccins, la seule restriction à observer est l'administration concomitante des autres vaccins vivants ; à contrario il conviendra d'espacer les vaccinations d'un mois.

Les effets indésirables sont rarissimes. Il peut s'agir d'une réaction allergique à la kanamycine et/ou à la néomycine, ou bien des paralysies dues à la réversion du virus vaccinal.

Ce dernier phénomène est observable chez le sujet dans les 30 jours suivant l'absorption du vaccin, ou alors chez l'entourage non vacciné (dans les 60 jours). Le risque est d'environ 1 cas sur 7,8 millions de doses distribuées chez les sujets vaccinés et 1 cas pour 5,5 millions de doses chez les sujets contacts (notamment pour le type 3). **(6)**

Aux Etats-Unis où la poliomyélite est considérée comme étant éradiquée depuis 1979, les seuls cas de paralysie observés sont dus à la prise du vaccin oral. Sur une période de 13 ans (1980-1992), on a relevé de 6 à 13 cas par an (9,1 cas en moyenne). **(32)** Ceci a amené le C.D.C. à modifier, en Octobre 1995 le schéma de vaccination recommandé, qui jusqu'alors préconisait 4 doses de vaccin oral. L'actuelle recommandation indique que la vaccination peut être débutée par 2 injections de vaccin suivies de 2 prises du vaccin oral. Ils espèrent ainsi réduire le nombre de cas de 50 à 75 % (actuellement un cas pour 2,6 millions de doses). Cette association des 2 types de vaccin permet de diminuer notablement cet effet indésirable tout en conservant l'avantage d'avoir aussi bien une immunité humorale que tissulaire, cette dernière étant primordiale quant à la protection vis à vis du risque de contamination par le virus sauvage. **(33)**

Une étude menée par l'O.M.S. dans trois pays en développement (Gambie, Oman, Thaïlande) où la poliomyélite est encore à l'état endémique, effectuée durant les années 1990 à 1992, a démontré que le schéma associé de vaccination (injectable et orale) amenait moins de risques de poliomyélite associée au vaccin oral seul, et par ailleurs donnait de plus forts taux d'anticorps sériques et une immunité muqueuse aussi forte que celle obtenue avec le vaccin oral. (34)

Une polémique a actuellement lieu au sujet d'une contamination virale de millions de doses de vaccins jusqu'en 1961. Les singes servant à la production de vaccin étaient contaminés par le virus SV40 qui s'est révélé carcinogène. Des millions de personnes ont ainsi été vaccinées par des lots contaminés dans les années 40 et 50, et seraient donc rendues plus vulnérables aux effets toxiques des substances cancérogènes, le virus dénaturant une protéine (appelée p53) suppresseur de tumeur. De plus, le SV40 pourrait être une cause directe de mésothéliome (35)

Le vaccin poliomyélitique oral est présenté sous la forme d'une ampoule buvable de 0,5 ml dont la température de conservation est de +2°C à +8°C. A noter que la congélation du lot, si elle n'est pas souhaitable du fait du risque de brisure de l'ampoule, ne dénature aucunement le produit. (2) L'U.N.I.C.E.F. a obtenu la pose par les fabricants sur les flacons, d'une pastille dont la coloration vire à la chaleur, et permet ainsi de s'assurer de la bonne conservation de ce vaccin, très sensible aux augmentations de température.

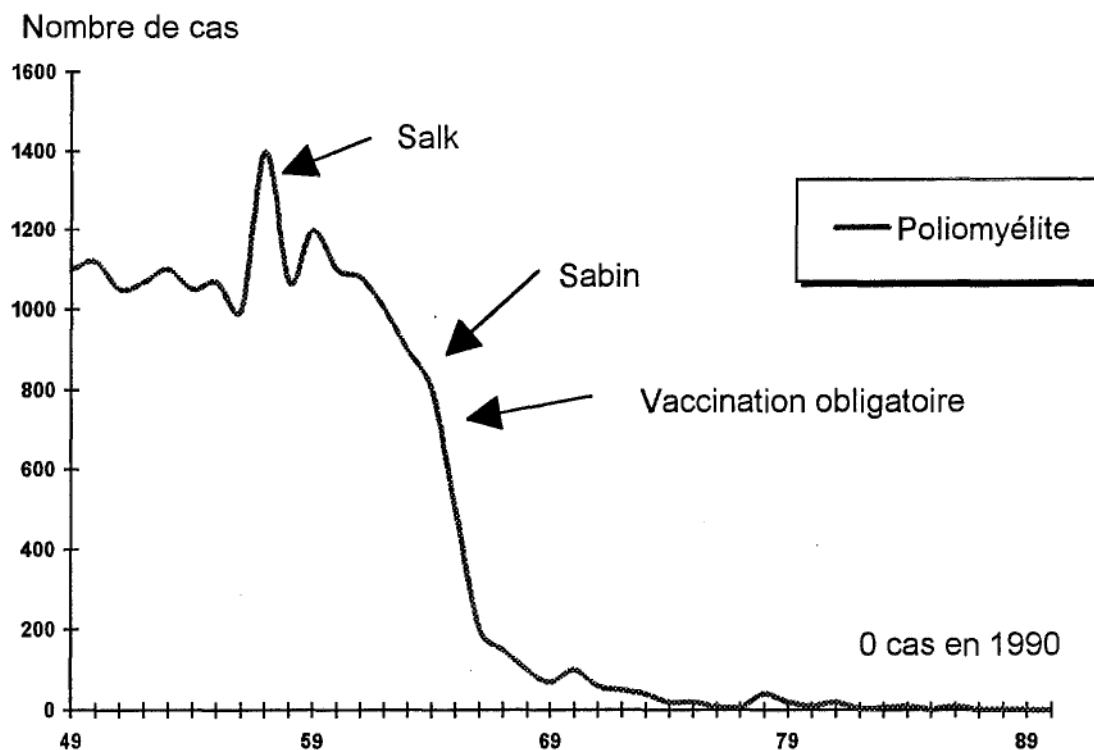
Bien que réservé depuis 1987 en France aux situations d'épidémie (où 2 doses orales espacées de 8 jours assurent une protection apparaissant dès la première prise), la primovaccination est possible en 3 doses espacées de 4 à 6 semaines, puis une dose de rappel 1 à 2 ans après la 3<sup>ème</sup> prise, puis tous les 5 ans. (9)

A 24 mois, en 1993, la couverture vaccinale nationale pour 3 doses au moins de vaccin poliomyélitique est de 95 % et de 85 % pour 3 doses et un rappel. A 6 ans, les chiffres sont de l'ordre de 90 % pour 3 doses et 2 rappels. Les jeunes recrues sont à 80 % à jour de leur vaccination. (6)

La morbidité de la maladie a baissé d'une façon considérable, et l'on passe de 1834 cas en 1953 à 6 cas en 1985 ; les 2 derniers cas ont été déclarés en 1989. (2)

Cependant, l'éradication complète (mondiale) de la maladie n'est pas encore atteinte et la fréquence des cas importés des pays de haute endémicité est susceptible de s'accroître dans les années à venir, en fonction du développement des voyages internationaux. On a ainsi répertorié une vingtaine de cas importés, dont 6 sujets revenaient d'un séjour de vacances dans un pays de haute endémicité, sur 145 cas notifiés en France depuis 10 ans. (2) De même au Pays-

Bas en 1992, 60 cas ont eu lieu, dus à un virus importé à la suite d'un voyage en Inde. C'est ainsi 205 cas qui ont été identifiés en 1995 dans 9 pays de la C.E.E..



**Morbidité de la poliomyélite en France (36)**

En effet, de nombreuses épidémies de poliomyélite ont encore lieu non seulement dans les pays d'Asie du Sud-Est, mais aussi dans ceux voisins de la C.E.E., à savoir l'Europe Centrale et de l'Est, l'Albanie où en 1996 plus de 66 cas de paralysie dû au poliovirus sauvage de type 1 ont été recensés. (37)

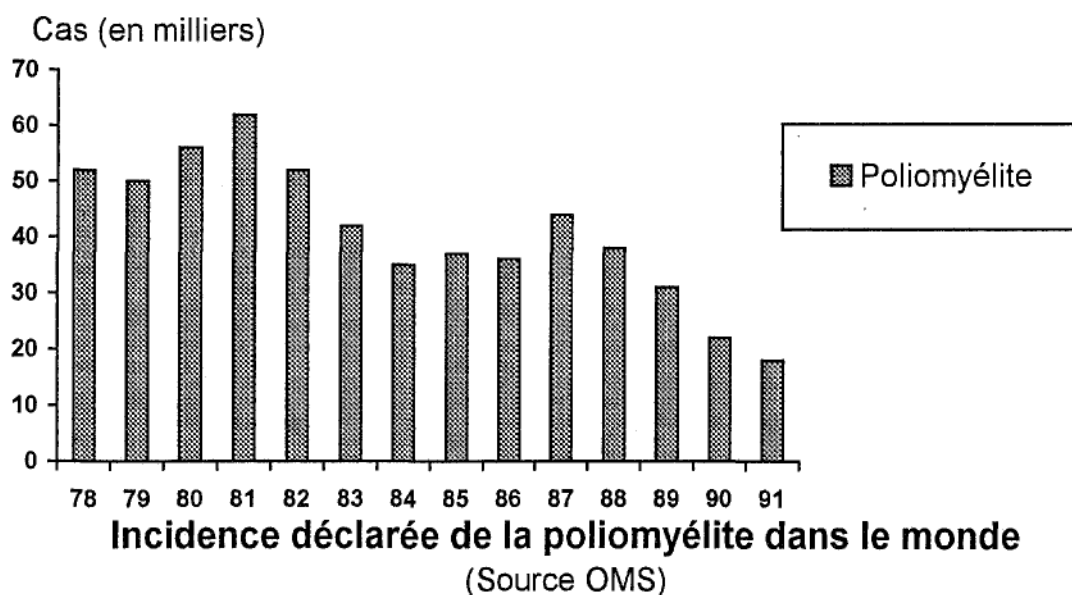
L'Asie du Sud (Inde, Bangladesh, Pakistan, Népal, Sri-Lanka) représente à elle seule 66 % des cas sur un total mondial estimé à 80000 paralysies par an.

Il existe encore 68 pays dans le monde où le virus sauvage est encore existant. Ceci implique cependant qu'il y a 144 pays où aucun cas n'a été déclaré depuis 1993, avec notamment le continent américain où le dernier cas a été notifié en 1991 au Pérou.

"L'extraordinaire progrès fait dans la lutte contre la poliomyélite est venu comme le résultat d'une alliance historique entre les secteurs privés et publics." a déclaré madame Carol Bellamy, Directeur Général de l'U.N.I.C.E.F. Le recul de la maladie de plus de 80 % depuis 1988 est en grande partie dû à la coopération de l'O.M.S., de l'U.N.I.C.E.F., du Rotary International et du C.D.C. qui mettent en place des journées nationales de vaccination (programme Polio-Plus), comme en Chine et en

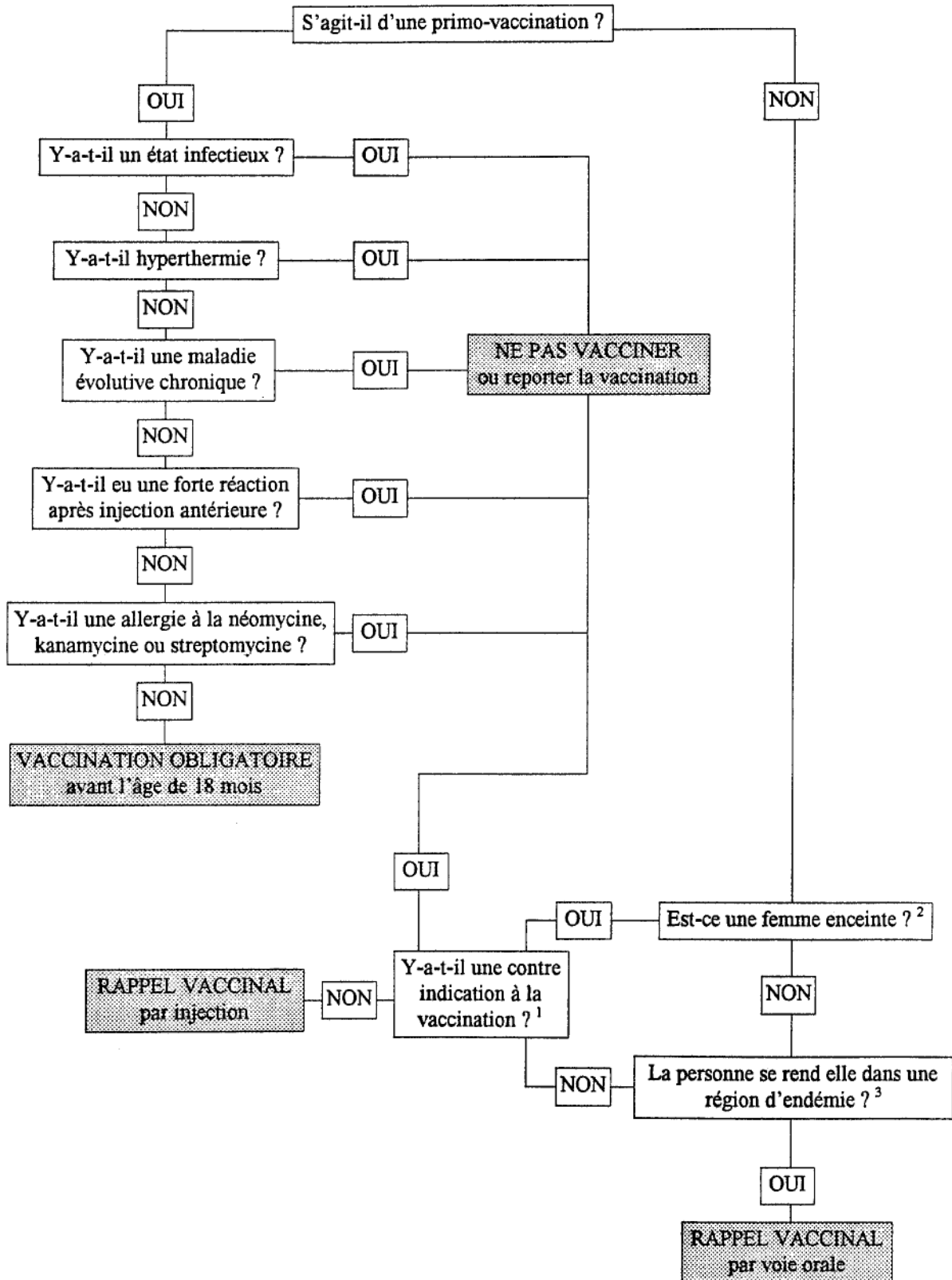
Inde où respectivement 83 millions et 88 millions d'enfants ont été vaccinés contre la poliomyélite en 1995 et 1996. La vaccination orale assure ainsi une meilleure protection, une plus grande sécurité, une administration plus facile, un coût raisonnable (le vaccin oral est 5 fois moins cher que le vaccin injectable) et un accès plus facile à la population. De plus, contrairement au vaccin inactivé injectable qui fournit une protection individuelle contre la paralysie, le vaccin vivant atténué oral empêche une propagation du poliovirus sauvage par immunisation intestinale.

Après avoir un peu hâtivement espéré assister à une disparition totale de la maladie en l'an 2000, les experts sanitaires estiment que l'éradication complète de la poliomyélite pourrait intervenir en l'an 2005. Ceci représente 600000 enfants épargnés d'infirmité dans le monde.



Un effort important reste cependant à fournir, ne serait-ce qu'en Afrique où seulement 58 % des enfants sont immunisés (contre une moyenne mondiale de 83 %), ou bien dans les pays où les conflits armés ont interrompu le suivi médical de la population (10 % d'enfants vaccinés en Afghanistan).

## VACCINATION ANTIPOLIOMYELITE



**EFFETS INDESIRABLES**  
- allergie à la néomycine, à la  
kanamycine, à la streptomycine  
- paralysies dues à la réversion  
vaccinale

<sup>1</sup> Les contre-indications sont reprises dans  
la partie supérieure gauche de l'arbre de  
décision.

<sup>2</sup> La vaccination par virus vivant atténué  
est une contre-indication de principe chez  
la femme enceinte. Une vaccination  
accidentelle ne conduit pas  
nécessairement à une I.V.G..

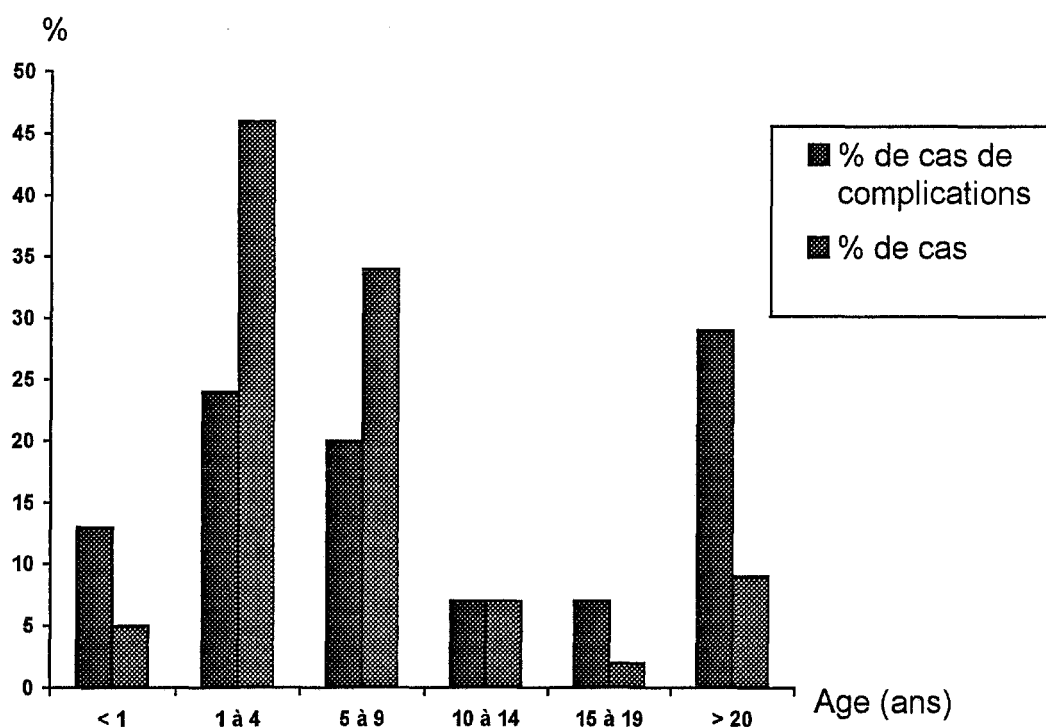
<sup>3</sup> Les zones d'endémie sont principalement  
l'Asie du Sud-Est (Inde, Bangladesh,  
Pakistan, Népal, Sri-Lanka), mais aussi à  
nouveau certains pays de l'Europe  
Centrale et de l'Est.

### II-1-1-7-La varicelle

La varicelle est une maladie infantile courante qui touche des millions de personnes, notamment les enfants, chaque année dans le monde. En France, une estimation de 650000 cas a lieu en moyenne par an, avec 2 % de complications. (2)(38)

Elle est due au virus varicelle-zona, de la famille des herpès-virus. Le réservoir est exclusivement humain, la transmission se fait par les vésicules et par la voie oro-pharyngée.

La contagiosité extrême de la maladie explique sa diffusion pendant l'enfance. Plus de 90 % des jeunes adultes sont donc immunisés. Cependant, dans les pays industrialisés, l'isolement rigoureux et prolongé (de 10 à 14 jours) conduit à limiter la diffusion et à favoriser un certain vieillissement de l'âge de la varicelle. L'âge se déplace vers l'adolescent et le jeune adulte (y compris les femmes enceintes).



**Distribution par tranche d'âge des cas de varicelle et des complications en France (39)**

Bien que la maladie soit d'ordinaire bénigne chez les enfants par ailleurs en bonne santé, elle peut être grave lorsqu'elle est contractée par des enfants plus âgés ou par des adultes, et prendre des formes plus sévères, avec une augmentation de la fréquence des localisations pulmonaires.



Le vaccin antivarielle est un vaccin vivant atténué, cultivé sur cellules diploïdes humaines à partir d'une souche mise au point au Japon dans les années 70, la souche *OKA*.

La réponse sérologique est excellente puisque 98 à 100 % des enfants bien portants ont montré une séroconversion 40 jours après la première injection. Chez les enfants immunodéprimés séronégatifs, le taux de réponse est de 85 % mais passe à 100 % après la 2<sup>ème</sup> dose. La séroconversion de l'enfant immunodéprimé séropositif est inférieure à 60 % après la 2<sup>ème</sup> dose, tandis que l'efficacité chez l'adulte bien portant est de 75 %.

A noter que 25 % des enfants immunodéprimés perdent leur immunité après un an (ce qui amène une surveillance du taux d'anticorps chez ces patients), alors que chez les sujets bien portants, cette immunité persiste au moins 10 ans. (2)(6)(40)(41)

En France, le vaccin n'est préconisé que pour les populations à risque, c'est à dire uniquement chez les enfants exposés au risque de formes graves, présentant une hémopathie maligne, un déficit immunitaire acquis, ou une tumeur maligne. Une vaccination chez les sujets contacts (famille, personnel soignant) séronégatifs est à conseiller. (2)

Les contre-indications à la vaccination sont les suivantes :

- allergie à la néomycine ;
- forte réaction après une injection antérieure ;
- enfants infectés par le V.I.H. ;
- enfants dont le système immunitaire est déficient :

enfants en aplasie médullaire, ou en imminence d'aplasie médullaire prévisible dans les 8 jours : enfants ayant moins de 500 lymphocytes/mm<sup>3</sup> ou moins de 500 polynucléaires neutrophiles/mm<sup>3</sup> ;

enfants sous traitement immunosuppresseur intense : phase d'induction de traitement pour leucémie, chimiothérapie anticancéreuse ou radiothérapie généralisée ;

- femmes enceintes. La varicelle congénitale entraîne de graves malformations chez le fœtus (atrophie cérébrale, microcéphalie, hypoplasie des membres...), mais elles restent heureusement rares (17 % d'infection in utero pour une fréquence estimée à 0.7 pour 1000 grossesses). Afin de les prévenir, le vaccin pourrait être indiqué chez les femmes séronégatives en âge de procréer. (2)(17)(18)

Les précautions d'emploi et interactions médicamenteuses sont :

- ne pas injecter par voie intraveineuse intradermique ;
- vérification préalable de la N.F.S. (taux des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles > 500/mm<sup>3</sup>) ;

- vaccin inactivé rapidement à température ambiante (donc injection extemporanée) et inactivé par l'alcool, l'éther et les antiseptiques ;
- efficacité pouvant être diminuée par les gammaglobulines spécifiques antivaricelle : un délai de 3 mois est nécessaire après une immunisation spécifique passive ;
- en cas de déficit immunitaire acquis, de chimiothérapie continue, une fenêtre thérapeutique d'une semaine est observée avant et après chaque injection de vaccin ;
- l'administration de corticoïdes devra être remise à plus de 2 semaines après chaque injection de vaccin. (9)

Le vaccin est globalement bien toléré. Les effets indésirables relevés sont des réactions locales au point d'injection dans 15 à 18 % des cas, qui restent cependant brèves et peu intenses. De rares cas de réactions fébriles ont lieu (< 4 %) alors que des vésicules ou des éruptions varicelliformes sont retrouvées chez 4 % des enfants sains, chez 14 % des enfants malades à la 1<sup>ère</sup> injection et chez 5 % à la 2<sup>ème</sup> injection. Ajjan, quant à lui, indique que 50 % des leucémiques ont présenté une éruption dans le mois qui a suivi. (2) Des réactions allergiques sont possibles chez les sujets allergiques à la néomycine. De plus, aucune augmentation de l'incidence des zonas n'a été mise en évidence suite à la vaccination. Bien au contraire, certains auteurs notent un effet protecteur du vaccin quant au risque de zona chez les enfants leucémiques. (2)(42) Des cas de purpuras thrombopéniques ont été signalés suite à la varicelle, mais jamais après vaccination. (2)

Le vaccin varicelle souche OKA est disponible en France depuis 1993 et est réservé à l'usage hospitalier. Il se présente sous la forme d'un lyophilisat reconstituer extemporanément à l'aide d'une solution de NaCl à 4 ‰ (5ml). Sa conservation se fait entre +2°C et +8°C ; une éventuelle congélation du lyophilisat n'est en rien préjudiciable aux propriétés du vaccin. (2)(6) L'injection a lieu uniquement par voie sous-cutanée.

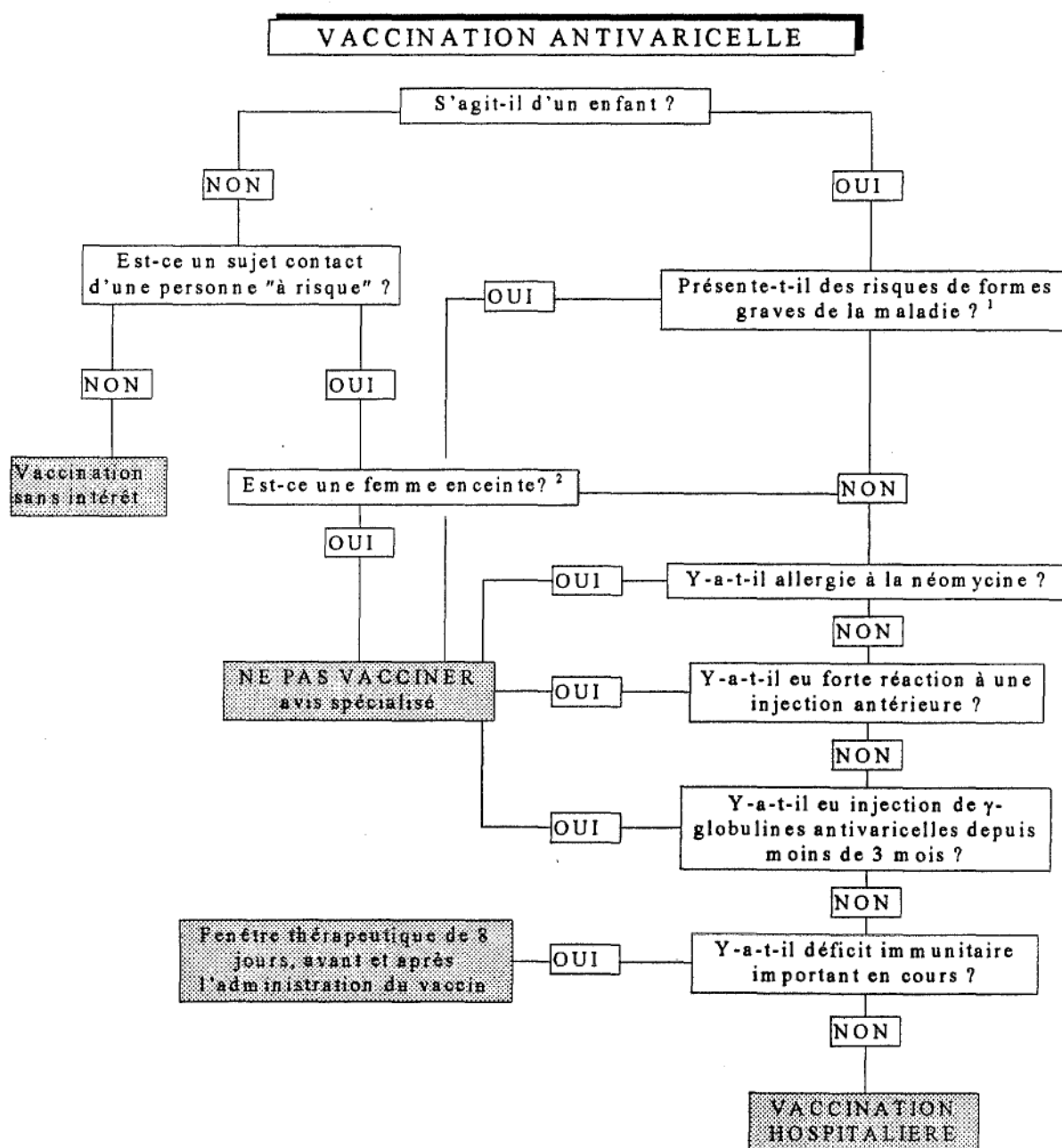
Une seule injection est suffisante chez l'enfant bien portant ou l'adulte sain, chez qui l'immunité persiste pendant une dizaine d'années.

Chez les enfants immunodéprimés (dans les restrictions vues ci-dessus), l'injection de 2 doses est nécessaire, avec une fenêtre thérapeutique d'une semaine avant et après chaque injection. Trois mois doivent s'écouler entre les injections. Un contrôle du taux des anticorps est nécessaire avant d'effectuer un éventuel rappel.

Administré au Japon chez l'enfant bien portant depuis 1986, le vaccin antivaricelle a aussi eu un écho favorable aux Etats-Unis, puisque depuis 1995, le Comité consultatif américain sur les pratiques de la vaccination recommande une

Administré au Japon chez l'enfant bien portant depuis 1986, le vaccin antivarielle a aussi eu un écho favorable aux Etats-Unis, puisque depuis 1995, le Comité consultatif américain sur les pratiques de la vaccination recommande une injection chez tous les enfants de 12 à 18 mois. Une série de deux injections est offerte aux adolescents et aux adultes séronégatifs. (16)

A l'occasion d'un congrès sur "La santé des adolescents d'ici l'an 2000" tenu à Monaco, il a été rappelé que 20 % de la classe d'âge 11-12 ans risquent de développer une varicelle. (43) Les conséquences que cela implique quant à la gravité potentielle des complications dans une classe d'âge supérieure, posent donc le problème de savoir si la vaccination systématique est nécessaire. Une épidémie qui a sévi durant l'été 96 a réactualisé la question pour les autorités sanitaires. (44)



**EFFETS INDESIRABLES**

réactions locales au  
point d'injection  
hyperthermie  
éruptions varicelliformes

<sup>1</sup> Les risques de formes grave de la maladie ont lieu pour les enfants chez qui existe une immunodépression, acquise ou congénitale.

<sup>2</sup> La vaccination par virus vivant atténué est une contre-indication de principe chez la femme enceinte. Une vaccination accidentelle ne conduit pas nécessairement à une I.V.G..

## II-1-2-Bactériens

### *II-1-2-1-La tuberculose*

L'agent infectieux de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, est transmis par l'intermédiaire de particules aériennes qui sont inhalées et se déposent au niveau des bronchioles respiratoires ou des alvéoles. Les bacilles tuberculeux peuvent ensuite être transportés par les canaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques régionaux, et par la circulation sanguine vers des sites plus éloignés. Dans la plupart des cas, le développement d'une immunité cellulaire spécifique en 2 à 10 semaines va limiter efficacement la multiplication bacillaire et permettre au sujet de rester asymptomatique. On parle alors de tuberculose-infection, souvent appelée primo-infection tuberculeuse latente. Seule la mise en évidence de la réponse immunologique par les tests cutanés tuberculiniques permet d'affirmer la tuberculose-infection. C'est seulement dans environ 5 % des cas d'infection que la multiplication initiale est mal contrôlée et qu'une tuberculose active apparaît, en règle dans l'année qui suit, encore appelée tuberculose-maladie ou primo-infection tuberculeuse patente. Pour 5 autres pour cent des cas, le contrôle de la multiplication bacillaire ne deviendra inefficace que plusieurs années après le début de l'infection. (45)

Le B.C.G. est un vaccin lyophilisé obtenu à partir de *Mycobactérium bovis* vivant atténué. Le nom de la souche est Bacille de Calmette-Guérin (B.C.G.). La souche est atténuée par passages successifs sur pomme de terre biliée glycinée. En France, le seul vaccin tuberculeux atténué à usage intradermique est celui commercialisé par Mérieux. Il existe aussi dans notre pays un vaccin commercialisé par PM SDM sous le nom de Monovax® dont l'emploi se fait par multipuncture.

Actuellement, le B.C.G. est le seul vaccin microbien à bacilles vivants atténués existant sur le marché.

Les taux de séroconversion varient selon le mode d'administration du vaccin. Ces taux estimés après intradermoréaction, montraient une positivité chez 94,7 % des enfants vaccinés par voie intradermique, chez 75 % des enfants vaccinés par Monovax® et chez 65 % des enfants vaccinés par scarification (qui n'est plus utilisée en France). (46)

La couverture vaccinale chez les enfants de 2 ans est de l'ordre de 75 %, et probablement proche de 100 % à l'âge de 6 ans. Malheureusement, la protection fournie par le B.C.G. n'est que de 50 % à 80 % contre les tuberculoses les plus

graves de l'enfant : 64 % contre la méningite tuberculeuse (qui touche le cerveau et la colonne vertébrale), 78 % contre la tuberculose miliaire (qui atteint principalement les poumons, mais se propage également dans tout le corps par la circulation sanguine), et 71 % sur la mortalité due au B.K.. De plus, le vaccin n'offre que peu ou pas de protection contre la tuberculose de l'adulte. **(2)(16)(47)**

L'indication du vaccin B.C.G. est la prévention de la tuberculose de primo-infection, notamment des formes graves (méningite tuberculeuse, tuberculose miliaire). Il fait partie des vaccinations obligatoires en France depuis 1950, pour les personnes appartenant aux catégories de population ci-après :

- les enfants de moins de 6 ans amenés à fréquenter un milieu de collectivité ;
- les enfants vivants dans un foyer où vit également un tuberculeux ;
- les enfants en âge de fréquenter un établissement scolaire (donc atteignant l'âge de 6 ans) ;
- les étudiants suivants des études médicales ou paramédicales ;
- les personnels des établissements hospitaliers publics ou privés ;
- les personnels des administrations publiques ;
- les militaires ;
- les personnels des entreprises industrielles et commerciales et particulièrement les personnes travaillant dans un milieu insalubre ou qui manipulent des denrées alimentaires. **(6)**

L'O.M.S. quant à elle, a intégré le vaccin à son P.E.V.. L'administration en prévention de la tuberculose a donc lieu systématiquement pour tous les enfants. Ainsi, près de 90 % des enfants de moins de 1 an ont été vaccinés dans le monde en 1994. **(16)**

Le B.C.G. provoque essentiellement une immunité de type cellulaire. De par ce fait, le vaccin est contre-indiqué chez les patients atteints d'un déficit immunitaire congénital ou acquis, touchant l'immunité cellulaire. Il pourrait, chez ces personnes, provoquer de graves réactions, de type "bécégite" généralisée mortelle. **(2)**

L'ACIP, aux Etats-Unis, contre-indique donc la vaccination des personnes infectées par le V.I.H., qu'elles soient symptomatiques ou non. Par contre, l'O.M.S. préconise une vaccination pour les personnes asymptomatiques, notamment si elles vivent dans un milieu à risque. **(2)(48)**

En ce qui concerne les enfants nés de mère infectée, les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène de France sont explicites. Le passage des anticorps IgG maternels à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 9-10 mois environ. L'attente de la séroconversion de l'enfant est donc

nécessaire. Si l'enfant s'avère séronégatif, la vaccination peut être faite. Par contre, si l'enfant est infecté, la vaccination sera définitivement contre-indiquée.

**(1)**

Chez les sujets atteints de la maladie de Hodgkin, le déficit immunitaire porte essentiellement sur l'immunité cellulaire. Les vaccins vivants sont donc à proscrire. Par contre chez les cancéreux, le B.C.G. n'entraînant pas de risque majeur est même utilisé comme immunostimulant, généralement bien toléré. **(2)(49)**

Chez la femme enceinte, le B.C.G. bien que n'ayant pas d'action tératogène, voit son administration contre-indiquée s'agissant d'un vaccin vivant. En cas de contamination, la chimiothérapie antituberculeuse peut être instituée. **(2)**

En cas d'accouchement avant terme, la vaccination du nouveau-né prématuré n'est envisageable légalement qu'à partir d'un poids de 3 kg. **(2)(18)**

De plus, lors de maladies aiguës, on attendra la guérison complète du patient avant de vacciner.

Une forte réaction après une injection antérieure doit rendre le prescripteur circonspect quant à l'opportunité d'une revaccination.

La contre-indication doit être aussi respectée en cas de dermatoses étendues évolutives. **(2)**

La vaccination doit être généralement faite une fois que l'on s'est assuré que les I.D.R. tuberculiques sont bien négatives. De plus, il conviendra de porter attention à l'entourage si celui-ci est atteint de déficit immunitaire cellulaire. Il conviendra pour ces personnes de s'abstenir de tout contact avec la lésion induite par la vaccination. **(1)**

Les interactions du vaccin B.C.G. concernent uniquement les immunodépresseurs. En dehors de cette catégorie, il n'y a pas d'interférence, notamment en ce qui concerne les autres vaccins. Seul le point d'injection doit différer d'une administration concomitante, ce en raison de la nécessité d'évaluer la taille de la papule due au vaccin. L'intervalle légal à respecter entre le vaccin tuberculeux et une autre vaccination est de 1 mois. **(2)**

Les réactions de type allergique dues au B.C.G. sont rares. Une éruption peut être observée dans certains cas 4 à 8 semaines après la vaccination, due à une réaction au corps bacillaire. **(2)**

Une micro-ulcération superficielle normale au site d'inoculation apparaît après 15 à 20 jours. Elle cicatrise spontanément et rapidement en la protégeant par un pansement sec.

Des adénites inflammatoires simples concernant 6 à 12 % des sujets vaccinés et apparaissant après 3 à 5 semaines, disparaissent spontanément en 1 mois sans laisser de trace.

Les adénites suppurées ou "bécégites" sont de fréquence variable en fonction de l'âge, de la méthode de vaccination, et de la souche utilisée. L'O.M.S. l'estime lors d'une vaccination par voie intradermique de 0,1 à 4,3 % avant 2 ans, et de 0,14 à 0,34 % après, alors que la méthode par scarification (plus utilisée en France) était d'incidence moindre. De mauvaises dilutions du vaccin augmentent aussi cet effet indésirable. Généralement, l'évolution est favorable et la guérison intervient par résorption après une suppuration intermittente qui se fistulise avant de se refermer. Plus rarement, il y a calcification.

Les "bécégites" généralisées mortelles sont exceptionnelles (35 cas mondiaux répertoriés) et atteignent surtout les personnes dont l'immunité cellulaire est déficiente. (2)(50)

Des ostéites (0,1 cas pour 100000 sujets vaccinés) caractérisées par une ostéolyse post-vaccinale peuvent survenir dans un délai de 6 à 33 mois. (2)

Le B.C.G. intradermique se présente sous la forme d'un lyophilisat à reconstituer extemporanément à l'aide de 1 ml de sérum physiologique. Le vaccin est réputé stable et sa conservation a lieu entre +2°C et +8°C, bien que le lyophilisat puisse être congelé.

L'injection rigoureusement intradermique a lieu généralement dans le bras au dessus de l'insertion du deltoïde. On injecte 0,1 ml de vaccin (soit 0,1 mg de B.C.G.) chez les enfants de plus de 2 ans, alors que la dose est diminuée de moitié (soit 0,5 mg de B.C.G.) au dessous de cet âge. Une épreuve tuberculique pratiquée 3 à 12 mois plus tard donne lieu à une revaccination si elle est négative. A noter qu'après 2 vaccinations par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermoréaction à la tuberculine négative sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales.

Le Monovax® se présente sous forme d'un applicateur à usage unique muni de pointes et d'un flacon renfermant une solution contenant le B.C.G. à ré-homogénéiser avant emploi. Sa conservation a lieu entre +2°C et +8°C et il ne peut être congelé de part son conditionnement.

Des gouttes de vaccins sont déposées sur la partie supéro-externe du bras nettoyé, à des intervalles d'un centimètre selon le nombre d'impacts à faire. Puis on appuie fermement les pointes de l'applicateur à travers la solution de vaccin déposée. Après 5 minutes, on nettoie le bras et on recouvre les points d'impact par un pansement occlusif durant 24 heures.

La posologie est :

- pour un nourrisson de 0 à 6 mois, 2 impacts ;
- pour un nourrisson de 6 à 30 mois, 3 impacts ;
- pour un enfant de 30 mois à 10 ans, 4 impacts ;
- pour un enfant de 10 ans à 15 ans, 5 impacts ;



pour un adulte, 6 ou 7 impacts.

Une réaction négative à un test effectué par intradermo-réaction 3 à 12 mois plus tard, doit conduire à la revaccination.

Les tests tuberculiques permettent de rechercher l'allergie tuberculique spontanée (hypersensibilité retardée après contact avec le bacille) ou post-vaccinale (indiquant une protection contre la maladie). Ils sont pratiqués systématiquement :

- 3 à 12 mois après la vaccination B.C.G. ;
- chez tous les enfants de 6 ans (première année de scolarité obligatoire) ;
- chez tous les enfants de 11-13 ans ;
- chez tous les enfants des classes de 3<sup>ème</sup> ou niveau équivalent ;
- chez tous les élèves des classes terminales et des classes préparatoires aux grandes écoles.

Tous les sujets répondant de façon négative aux réactions tuberculiques doivent être vaccinés ou revaccinés, avec un nouveau test 3 à 12 mois plus tard.

En France existent 3 sortes de test :

- la Tuberculine Purifiée Lyophilisée® pour intradermo-réaction, commercialisée par l'institut Mérieux. Le flacon de lyophilisat est conservé à température ambiante jusqu'à reconstitution, après laquelle il devra être utilisé impérativement dans les 24 heures. On injecte en intradermique au niveau du bras 1 ml de la solution de tuberculine diluée, dilution qui donne le titre souhaité. La lecture se fait strictement 3 jours après l'injection. Elle est positive si le nodule érythémateux qu'elle induit est de diamètre supérieur au moins à 5 mm.

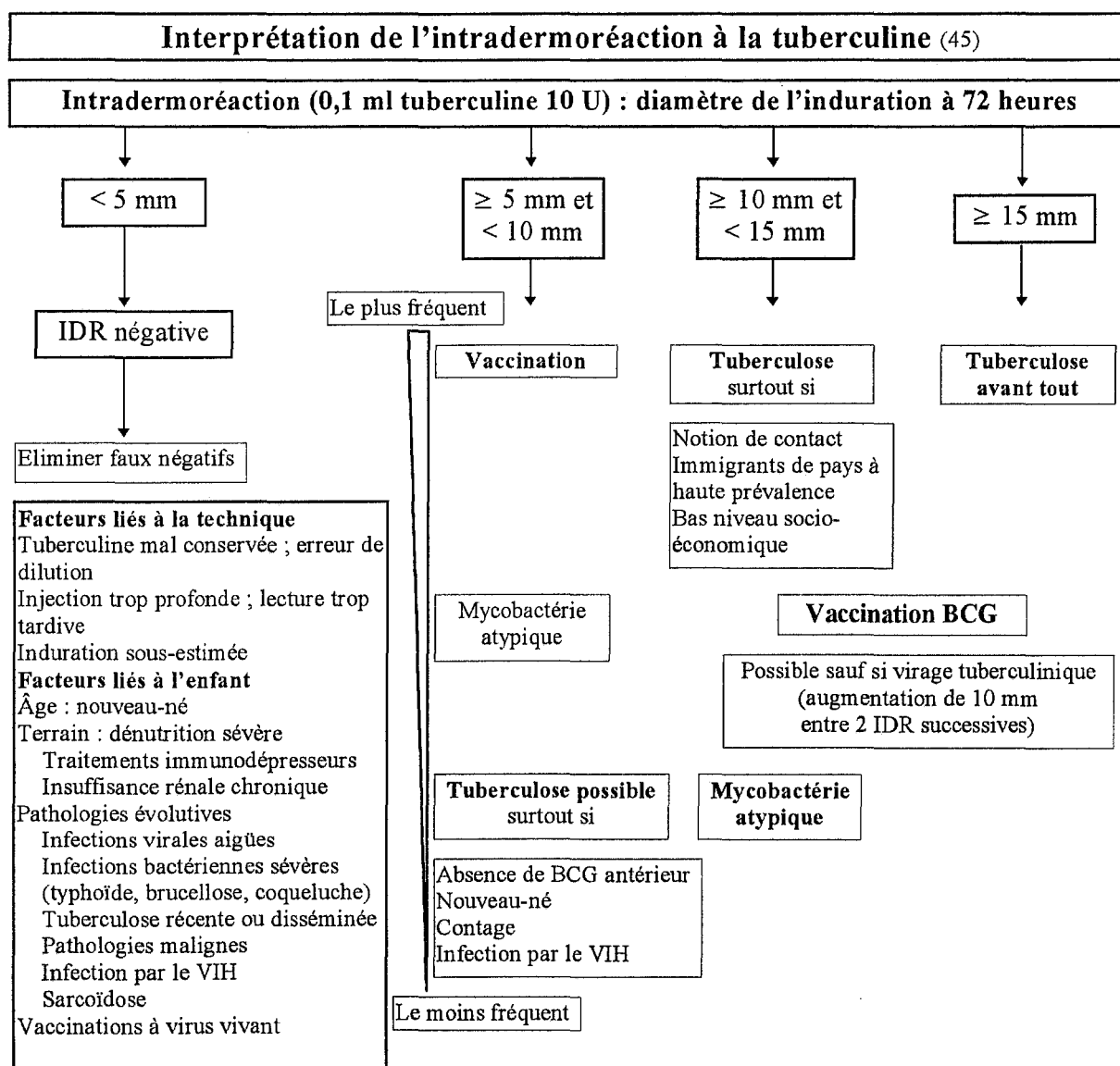
- le Monotest® commercialisé par l'institut Mérieux se pratique par multipuncture. La bague tuberculique est appliquée fermement sur la partie nettoyée du bras pendant au moins 2 secondes (on attendra 4 minutes avant d'essuyer). La lecture a lieu entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour qui suit le test par palpation de l'induration provoquée. Si elle est supérieure à 2 mm, le test est considéré comme positif. Si le test est négatif, une I.D.R. à la tuberculine est impérative avant revaccination.

- le Néotest Normal® (pour l'enfant) ou le Néotest Fort® (pour l'adulte) commercialisés par l'institut Mérieux, sont des timbres imprégnés de tuberculine. Ils sont collés au niveau sternal sur une surface de peau nettoyée par de l'éther, et laissés en place durant 48 heures. Une fois enlevés, la lecture a lieu 48 heures ou 4 jours après la pose. Si la peau est intacte, la réaction est négative. Une réaction positive se caractérise par l'apparition de vésicules dont le nombre caractérise l'importance de la réaction. La tendance actuelle devant le défaut de sensibilité de cette méthode, est à l'abandon de celle-ci.

Des possibilités de négativation des tests sont possibles après une maladie infectieuse virale ou après vaccination par vaccin à virus vivant.

Il est recommandé de renouveler le test par I.D.R. tous les ans en âge scolaire, tous les 2 ans chez l'adulte.

En fait, l'interprétation des résultats est fonction de l'état vaccinal du sujet. Si le sujet était préalablement vacciné par le B.C.G., une réaction positive implique une réussite de la vaccination. Une négativation à un test par I.D.R. conduit à la revaccination, la loi n'imposant d'ailleurs pas plus de 2 revaccinations. Si le sujet n'était pas vacciné, une réaction positive avec un diamètre d'induration de plus de 10 mm doit faire suspecter une primo-infection voire une maladie tuberculeuse. Si le diamètre d'induration est compris entre 5 et 10 mm, il peut s'agir soit d'une primo-infection très récente qu'un deuxième test effectué un peu plus tard confirmera, soit d'une infection à mycobactérie atypique.

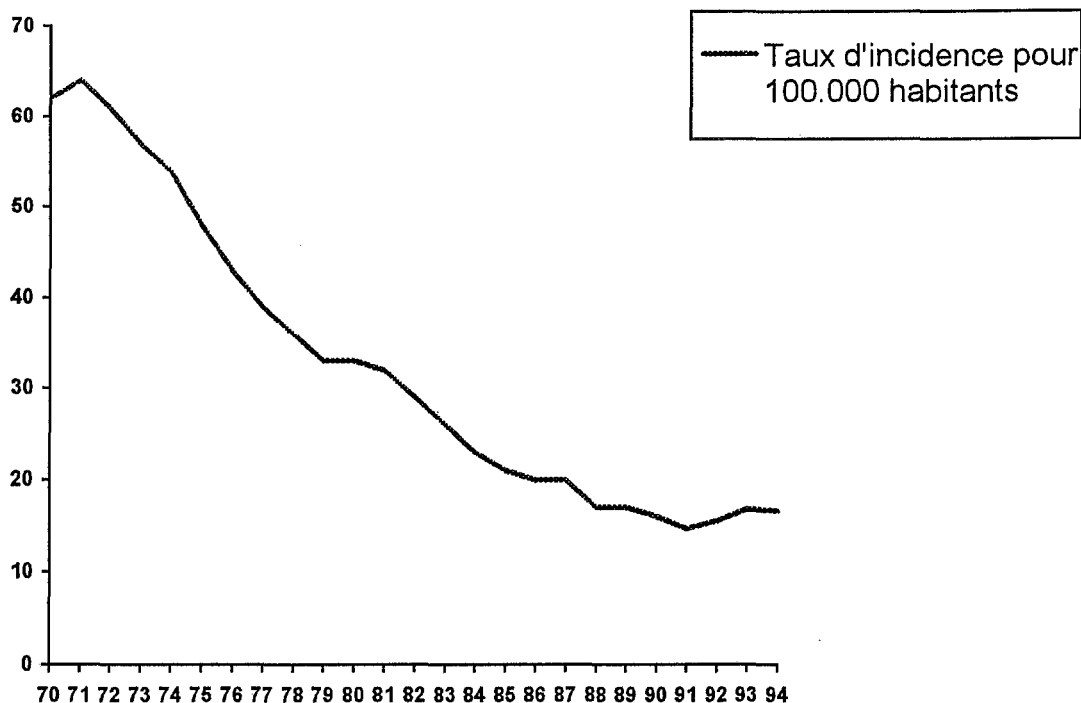


La seule technique de qualité pour ces contrôles tuberculiniques, au même titre que pour la vaccination, reste cependant la voie intradermique qui, des trois, est la seule acceptable pour le diagnostic de tuberculose.

Une étude conduite par le Pr Jacques Grosset a montré que l'I.D.R. était positive chez 97,7 % des enfants vaccinés par voie intradermique (actuellement la moins pratiquée), chez 75 % des enfants vaccinés par Monovax® et 65 % des enfants vaccinés par scarification, soit globalement 73,7 % d'immunisation. De même pour les tests tuberculiniques, l'I.D.R. (elle aussi la moins employée) succédant à un vaccin intradermique est créditée d'une sensibilité de 93,3 % alors que le Monotest® après vaccination par Monovax® (le schéma le plus habituel en médecine de ville) n'a qu'une sensibilité de 43,4 %. Le faible emploi de la voie intradermique s'explique en grande partie par le fait qu'elle est douloureuse et qu'elle est peu pratique chez le jeune enfant. (46)

On évalue à 2 milliards, soit un tiers de la population mondiale, le nombre de personnes déjà infectées par *Mycobacterium tuberculosis*. Au cours de la prochaine décennie, 300 millions de personnes supplémentaires seront infectées, tant dans les pays industrialisés que dans les pays en développement. La tuberculose tue plus que tout autre maladie infectieuse - environ 3 millions de personnes chaque année dont près de 300000 enfants de moins de 15 ans. Aux taux actuels d'infection, il se produit chaque jour plus de 7000 décès et plus de 24000 nouveaux cas. En Avril 1993, l'O.M.S. a déclaré que l'aggravation de l'épidémie de tuberculose constituait une urgence sanitaire mondiale. (16)

La tuberculose se propage rapidement par les bactéries dispersées dans l'air via les personnes non traitées. On estime ainsi qu'un malade atteint de tuberculose active peut infecter jusqu'à 15 personnes par année. Mais le risque n'est pas le même suivant la catégorie de population à laquelle on appartient et le lieu de vie. Pour les personnes âgées de plus de 60 ans, l'incidence est de 23,9 cas pour 100000 (et de 36 pour 100000 chez les plus de 75 ans), de 22,6 chez les hommes jeunes adultes, et cette incidence est 6 fois plus importante pour les populations de migrants. De même l'incidence diffère selon les régions. Ainsi l'Ile-de-France regroupe 43 % des cas en 1994 alors qu'elle ne représente que 19 % de la population (incidence de 37,7 cas pour 100000). Puis suivent la Guyane (37,5), la Corse (16,6) et la Bretagne (14,7). En France, on est donc passé de 14,7 cas pour 100000 habitants en 1991, à 15,5 en 1992, puis 16,8 en 1993, et 16.6 en 1994. (51)



**Morbidité par tuberculose en France** (Données INSERM)

Ainsi il a même été relevé des cas de contamination par contact lors d'un vol long-courrier américain. Une touriste tuberculeuse a contaminé 6 personnes qui étaient assises près d'elle durant de nombreuses heures. **(52)**

La recrudescence de la tuberculose dans le monde est concomitante à l'apparition du S.I.D.A., à la montée de la pauvreté et à l'augmentation de la concentration urbaine. Cependant, les statistiques qui prévoyaient la croissance régulière de la maladie ont été infirmées. En effet, l'explosion attendue dans les pays développés n'a pas eu lieu. Alors que la maladie marque le pas, apparaissent des souches de bactéries résistantes qui, à l'heure actuelle, seraient la cause de 50 millions de cas (50 cas par an en France, dont 25 % sont des contaminations primaires). **(53)**

Ceci doit donc induire la poursuite de la recherche d'un nouveau vaccin remplaçant le B.C.G., dont l'efficacité est insuffisante. Actuellement, différentes voies de recherche sont explorées :

- l'amélioration de l'actuel vaccin par clonage de matériel génétique provenant de *Mycobacterium tuberculosis* afin de rendre le B.C.G. plus proche du bacille qui touche l'homme. Ou bien le clonage de cytokines comme stimulant immunitaire afin d'améliorer la réponse immunitaire ;

- la neutralisation de la pathogénicité de la souche *Mycobacterium tuberculosis* tout en conservant ses propriétés antigéniques ;

- une équipe danoise a cloné un gène initiateur d'antigène protecteur présent dans les bactéries vivantes, mais absent des bactéries mortes, suite à la découverte selon laquelle les vaccins vivants offrent une meilleure protection contre la tuberculose par rapport aux vaccins inactivés. Le vaccin candidat est aujourd'hui testé en phase I ;

- un quatrième vaccin expérimental repose sur le principe de l'injection d'A.D.N. nu plutôt que de protéines complètes. Ce vaccin contient un fragment d'A.D.N. commandant la production d'une protéine antigène (hsp65 de *Mycobacterium lepræ*, le 36kDa proline-rich antigen, l'antigène Ag85 de *Mycobacterium tuberculosis*) qui déclenche la réaction défensive de l'organisme. D'après les études déjà développées, les réponses humorales et cellulaires sont bonnes, à la fois contre *Mycobacterium bovis* du B.C.G. et contre *Mycobacterium tuberculosis*.

## **II-2-Les vaccins inactivés tués**

### **II-2-1-Viraux**

#### ***II-2-1-1-La poliomyélite "injectable"***

La poliomyélite est une maladie due à 3 types de poliovirus (sérotypes 1, 2 et 3) appartenant au genre des entérovirus. Le réservoir est humain, constitué par les personnes infectées, le plus souvent de façon inapparente. La transmission se fait par contact avec les matières fécales ou les sécrétions pharyngées d'une personne infectée. (6)

L'affection se caractérise par des lésions des cornes antérieures (motrices) de la moëlle épinière, entraînant une paralysie qui peut aussi bien régresser totalement sans séquelle que conduire au décès par amyotrophie, des muscles respiratoires notamment. Si la maladie est incurable, elle peut être évitée par la vaccination.

Le vaccin poliomyélitique inactivé est préparé à partir des 3 types de virus poliomyélitiques, cultivés sur lignée cellulaire continue Véro et inactivés par le formol. Il assure une protection absolue contre la poliomyélite, apparaissant dès la 2<sup>ème</sup> injection. Elle persiste au moins pendant 5 ans après le 1<sup>er</sup> rappel et de façon efficace après rappel ultérieur, effectués tous les 10 ans.

En France, la vaccination contre la poliomyélite est obligatoire depuis 1964. La couverture moyenne, pour la primo-vaccination, est de 95 %. Les deux

vaccins, Sabin et Salk Lépine, ont été utilisés jusqu'en 1987, date à laquelle seul le vaccin injectable a été recommandé pour la primo-vaccination, du fait du risque de paralysie poliomyélitique associée à la vaccination par voie orale. Le vaccin Sabin est recommandé pour les situations épidémiologiques particulières (épidémie). (2)

Il n'existe aucune contre-indication spécifique au vaccin inactivé. (2) On évitera cependant, comme pour toute vaccination, une administration lors :

- d'une hyperthermie en cours ;
- de maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- de maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;
- forte réaction après une injection antérieure.

Les précautions d'emploi sont aussi très restreintes, voire inexistantes, du fait de la très bonne tolérance du vaccin. Il peut donc être administré sans crainte aux personnes atteintes de déficit immunitaire acquis ou induit (une réponse immunitaire inférieure a été notée chez des enfants soumis à traitement immunodépresseur par rapport à un groupe témoin), ainsi qu'à la femme enceinte. La vaccination entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse a même montré une protection passive du nouveau-né durant les 6 premiers mois de la vie. (2)(18)

Le vaccin Salk Lépine est incompatible avec les vaccins antityphoïdique et anticholérique. Son administration lors d'un traitement immunodépresseur n'est pas contre-indiquée, mais la réponse immunitaire induite est de moins bonne qualité.

Les effets indésirables sont en règle générale bénins. Il s'agit surtout de réactions locales type douleur au point d'injection, érythème cédant dans les 48 heures, voire nodule indolore persistant plusieurs semaines (5 à 10 %). Exceptionnellement peuvent se produire des abcès aseptiques spontanément curables, des myélites post-vaccinales régressant complètement mais lentement, et faisant déconseiller la poursuite de la vaccination. (9)

Des traces de streptomycine, de néomycine et de kanamycine sont présentes dans le vaccin et peuvent conduire à des réactions allergiques chez les personnes sensibles. Une épreuve de tolérance peut donc être faite pour s'assurer de l'inocuité de la vaccination. (2)

Le vaccin poliomyélitique inactivé est soit associé à d'autres vaccins, soit non associé. Ce dernier se présente sous la forme d'une ampoule de 0,5 ml. Il est commercialisé par P.M.C. sous le nom Vaccin Poliomyélitique Inactivé®. Sa conservation se fait entre +2°C et +8°C ; en aucun cas il ne peut être congelé, ce

de part sa forme liquide qui amènerait une rupture du contenant, mais aussi et surtout car il existe un risque de perte d'activité. (2)

Les formes associées ont une concentration identique à celle du vaccin simple. Ce sont : T Polio®, Vaccin DTP Pasteur®, DT Polio®, Td Polio® Vaccin DTCP Pasteur®, Tétracoq®, Pentacoq®, tous commercialisés par P.M.C..

L'administration se fait par injection sous-cutanée ou par voie intramusculaire. La vaccination est obligatoire avant l'âge de 18 mois et les rappels doivent être effectués avant l'âge de 13 ans. La primo-vaccination peut commencer dès l'âge de 2 mois ; elle comporte 3 injections à 1 mois d'intervalle, suivie d'un rappel au bout d'un an, puis de 3 autres rappels à 6 ans, à 11-13 ans et à 16-18 ans. Par la suite, un rappel tous les 10 ans est suffisant.

Age	à partir de 2 mois	3 mois	4 mois	16-18 mois
	1 <sup>ère</sup> injection	2 <sup>ème</sup> injection	3 <sup>ème</sup> injection	1 <sup>er</sup> rappel

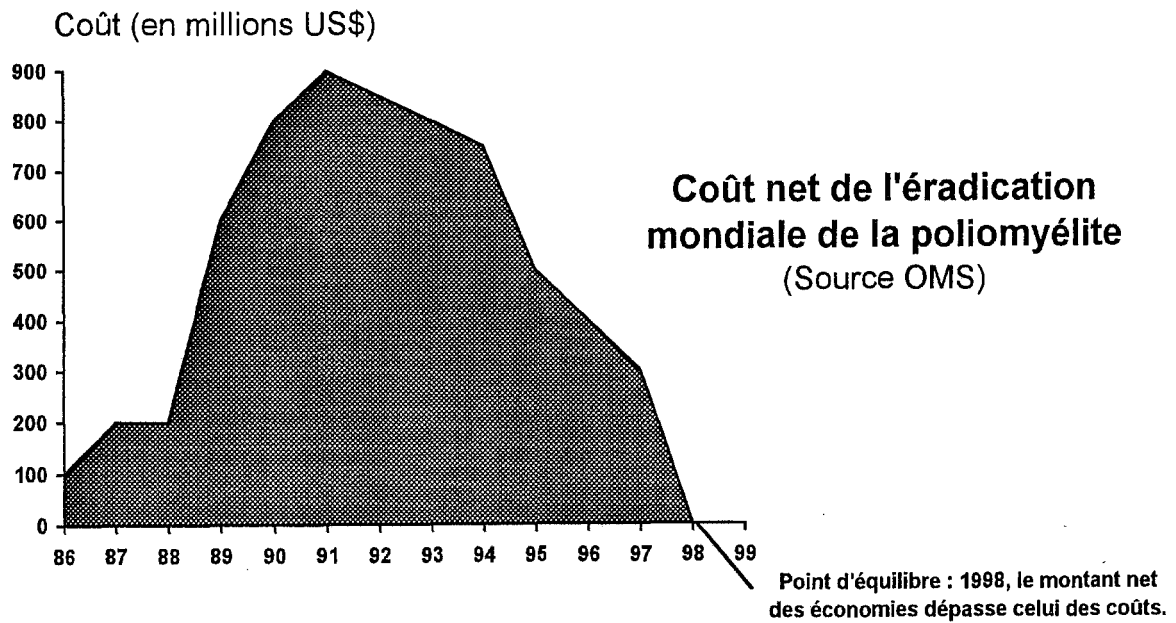
Age	6 ans	11-13 ans	16-18 ans	tous les 10 ans
	2 <sup>ème</sup> rappel	3 <sup>ème</sup> rappel	4 <sup>ème</sup> rappel	rappels

Il est à noter qu'étant donné la date de parution du décret d'application (1965) de la loi rendant cette vaccination obligatoire pour toutes les personnes âgées de moins de 30 ans, une partie de la population française (celle née avant 1935) n'a pas été soumise à l'obligation vaccinale. Bien que le risque de contracter la maladie dans notre pays soit des plus faible, avec l'augmentation des voyages internationaux (notamment dans les pays de forte endémie), cette tranche d'âge se retrouve d'autant plus exposée que leur suivi vaccinal est bien souvent déficient. Il conviendra donc d'autant plus pour elles, d'effectuer lors de ce type d'occasion un bilan de l'état vaccinal.

Alors qu'aux Etats-Unis, par exemple, l'emploi du vaccin antipoliomyélitique oral est toujours d'actualité (maintenant associé au vaccin injectable), les recommandations des autorités sanitaires françaises préconisent l'emploi du vaccin injectable, tout du moins en ce qui concerne la primo-vaccination. Certes ce dernier n'entraîne aucun risque de poliomyélite associée (contrairement au vaccin oral), mais l'immunité qu'il induit est strictement humorale. Il fournit donc une protection individuelle contre la paralysie, mais ne peut empêcher la propagation du poliovirus sauvage. Le vaccin injectable ne doit donc être recommandé que dans les pays industrialisés où la maladie a été éradiquée et où la couverture vaccinale est suffisante.

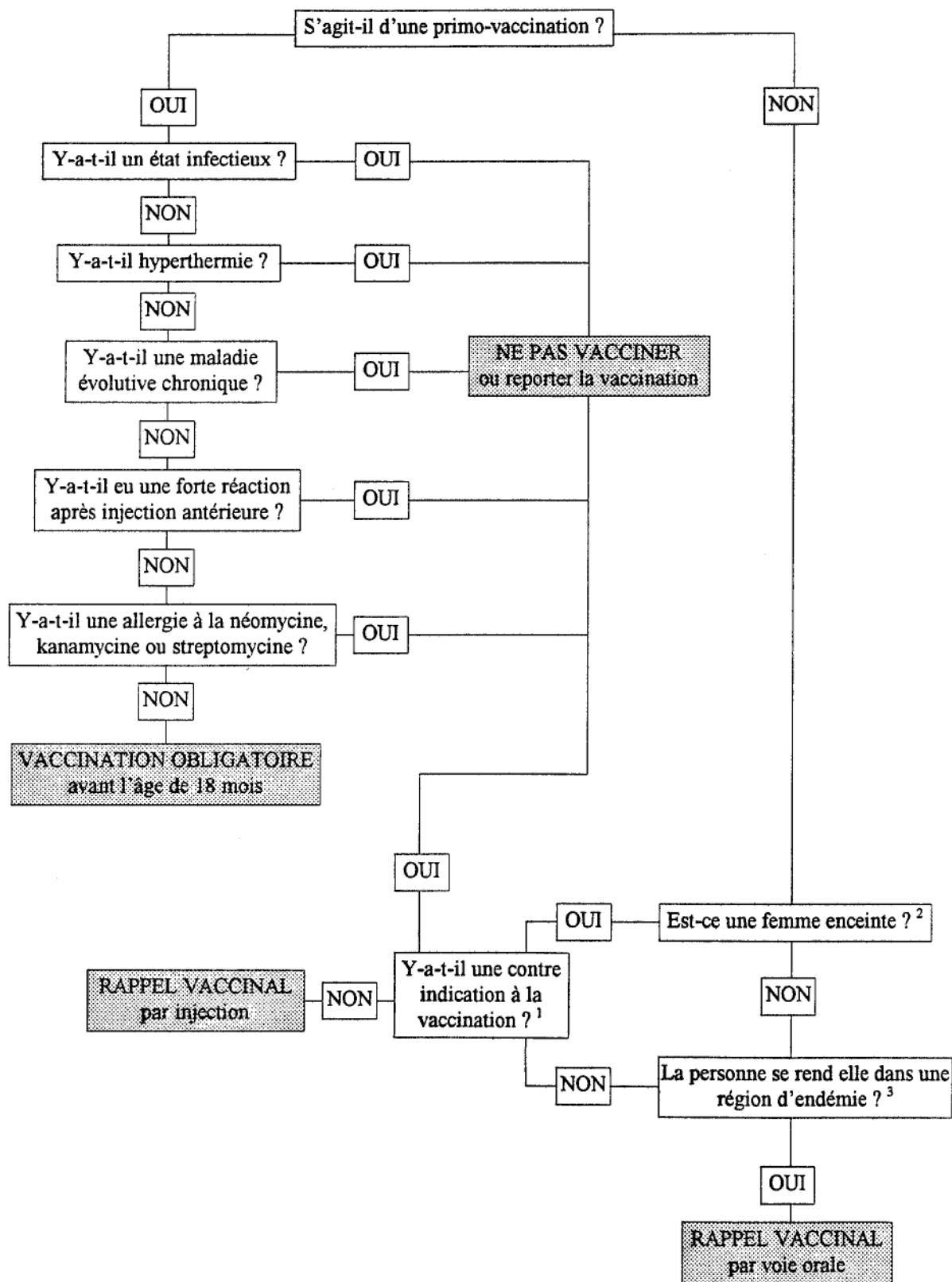
La stratégie mondiale d'éradication de la poliomyélite pour l'an 2005, mise en place par l'O.M.S. en 1988, nécessite donc la poursuite de l'emploi du vaccin

oral. Ce d'autant plus que le vaccin injectable, moins pratique quant à son administration, est 5 fois plus cher, argument supplémentaire pour les pays en développement.





## VACCINATION ANTIPOLIOMYELITE



**EFFETS INDESIRABLES**

douleur au point d'injection  
érythème  
nodule indolore  
abcès aseptique  
myélite post-vaccinale  
allergie à la néomycine,  
kanamycine, streptomycine

<sup>1</sup> Les contre-indications sont reprises dans la partie supérieure gauche de l'arbre de décision.

<sup>2</sup> La vaccination par virus vivant atténué est une contre-indication de principe chez la femme enceinte. Une vaccination accidentelle ne conduit pas nécessairement à une I.V.G..

<sup>3</sup> Les zones d'endémie sont principalement l'Asie du Sud-Est (Inde, Bangladesh, Pakistan, Népal, Sri-Lanka), mais aussi à nouveau certains pays de l'Europe Centrale et de l'Est.

## ***II-2-1-2-La grippe***

La grippe est une maladie virale fréquente en période hivernale. Elle est le plus souvent responsable de signes cliniques bruyants et invalidants même chez les sujets sains. Elle peut avoir de graves conséquences chez les patients à risque ou fragilisés par une affection chronique.

Le virus grippal est un virus à ARN. Il appartient à la famille des *Orthomyxoviridae* (genre *influenzavirus*) dont il existe 2 types majeurs A et B. Après inhalation, le virus atteint l'ensemble du tractus respiratoire. S'en suit une période d'incubation de 1 à 2 jours ; le début est brutal (d'où son nom : le mot grippe vient du gothique *gripan* qui signifie saisir) et se caractérise par des frissons, une hyperthermie soudaine dépassant 39°C, des myalgies, des rachialgies, une asthénie profonde, des symptômes respiratoires (surinfections pulmonaires, bronchiolites...).

La transcription de l'ARN viral (sans système de correction, contrairement à la réplication de l'ADN) provoque des mutations mineures amenant un "glissement antigénique". Ce phénomène entraîne une moins bonne reconnaissance du virus par l'organisme même s'il est immunisé (naturellement ou par vaccination), et explique les petites épidémies interpandémiques. C'est la raison pour laquelle le vaccin doit être adapté chaque année afin de suivre cette perpétuelle évolution.

Les oiseaux constituent le réservoir animal de la grippe ; le porc est l'hôte intermédiaire ; enfin arrive la contamination de l'homme. La coexistence étroite de ces 3 espèces en Asie du Sud-Est (Chine du Sud) en fait une des régions où prennent souvent naissance les pandémies périodiques. (54)

Le passage du virus d'une espèce à l'autre, ainsi que son mode de réplication, amène des variations antigéniques majeures de type cassure, à l'origine certainement de ces pandémies qui surviennent en gros tous les 30 ans.

L'O.M.S. a installé depuis 1947 un réseau mondial de surveillance (le premier) de la grippe. Il comprend plus de 120 centres nationaux de références, répartis dans 80 pays dont 2 en France : un à Paris, un à Lyon. Ils sont chargés de récolter et d'analyser le plus grand nombre de virus. Les résultats sont transmis aux 3 centres de références mondiaux (Londres, Melbourne, Atlanta) qui communiquent leurs conclusions à l'O.M.S.. Celle-ci délivre chaque année au mois de Février les recommandations quant à la probabilité du virus émergent pour l'hiver suivant. (54)

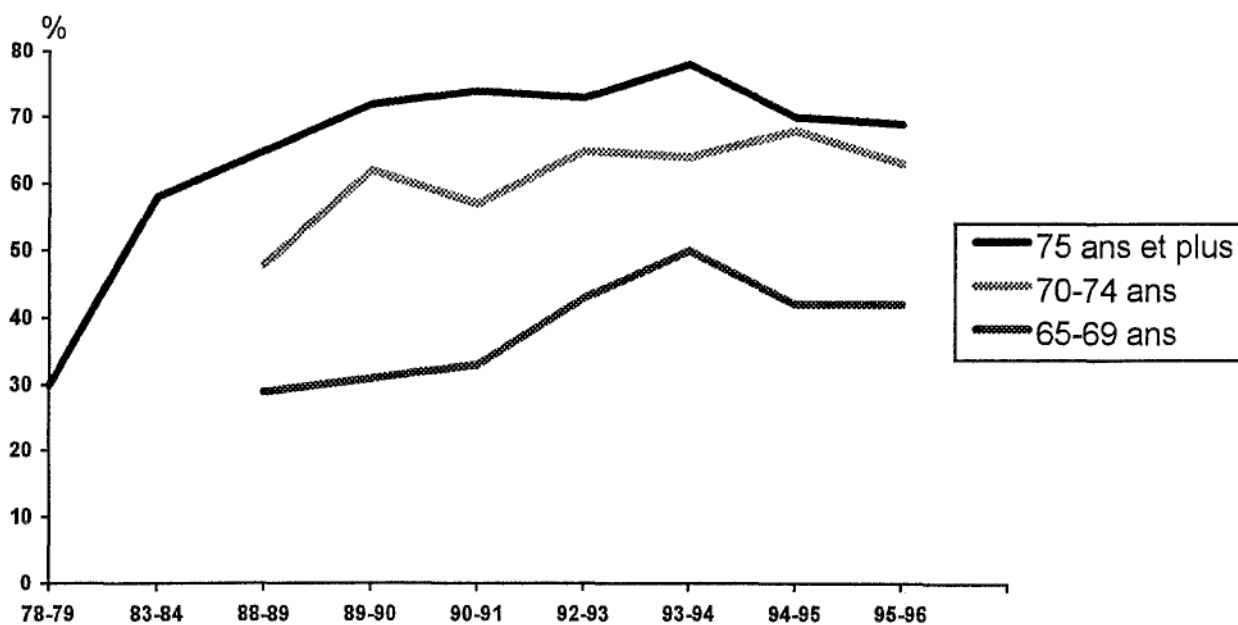
Il existe 2 types de vaccins antigrippaux : les vaccins vivants et les vaccins inactivés, ces derniers étant les seuls utilisés en France. Ce sont soit des vaccins fractionnés qui contiennent toutes les protéines virales de structure, soit des

vaccins de type "sous-unité purifiée" obtenus par génie génétique qui ne contiennent que l'hémagglutinine et la neuraminidase, protéines de l'enveloppe. Il s'agit le plus souvent de préparations trivalentes dirigées contre les souches A/H3N2, A/H1N1 et B.

Ils sont préparés à partir de virus cultivés sur embryons de poulet, purifiés et débarrassés des protéines de l'œuf, puis inactivés par le formol. Ils contiennent les 3 souches de virus grippal choisies selon les recommandations annuelles de l'O.M.S. et de l'Agence du Médicament. (6)

La réponse sérologique est estimée pour les vaccins inactivés entre 70 et 100 % chez l'adulte jeune. Elle serait plus basse chez le sujet âgé (entre 30 et 40 %) surtout en cas d'affection chronique associée. Le pourcentage résiduel aurait une maladie moins grave et moins de complications sérieuses. La séroconversion est obtenue en moyenne entre 3 et 4 semaines après la vaccination, et les anticorps persistent 5 à 6 mois. (55)

La couverture vaccinale française est très variable, en général elle croît avec l'âge. Ainsi en moyenne, 20 % de la population est vaccinée. Elle est inférieure à 10 % chez les moins de 50 ans, une légère diminution apparaît chez les 50-64 ans (21 % en 1994-95 contre 24 % en 1993-94), alors que la baisse s'accroît chez les plus de 65 ans (60 % contre 65 % en moyenne, avec des taux de 42 % chez les 65-69 ans, 63 % chez les 70-74 ans, 69 % chez les plus de 75 ans). Environ 8 millions de doses sont distribuées chaque année en France. (56)(57)



**Evolution du taux de vaccination grippale en France**

(Source : GEIG-Sofres-Médical)

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. Ces taux sont encore bien loin d'être atteints pour l'ensemble de la population, mais en ce qui concerne la tranche d'âge supérieure, si l'effort ne s'affaiblit pas, les chiffres montrent qu'on y tend.

La vaccination est recommandée chez les individus pouvant transmettre la grippe à des sujets à risque (personnels de santé ou travaillant en collectivité, personnels des transports publics, etc...).

La vaccination est préconisée chez la femme enceinte, l'infection en période de grossesse pouvant amener un risque d'avortement. De plus, l'efficacité sérologique du vaccin permet non seulement la protection de la mère, mais aussi celle du nouveau-né puisque les anticorps maternels persistent durant au moins les 4 premiers mois de la vie. **(2)(18)**

La Caisse Primaire d'Assurance Maladie prend en charge à 100 % (depuis 1989) la vaccination antigrippale chez :

- les sujets de plus de 70 ans ;
- les patients atteints d'un diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant pas être équilibrés par le seul régime. La grippe provoque de fréquents accidents hypoglycémiques chez ces personnes. Diverses études ont montré la bonne protection et une séroconversion plus que correcte après vaccination, sans que l'équilibre métabolique soit modifié ; **(2)(58)**

- les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral invalidant ;
- les personnes ayant une néphropathie chronique grave (syndrome néphrotique primitif pur). En effet ces sujets voient une aggravation de leur pathologie rénale lors des épidémies, avec un risque important de complications mortelles. Le vaccin est bien toléré et son efficacité amène une protection antigrippale certaine, même si un traitement immunodépresseur est en cours ; **(2)**

- les personnes ayant une forme grave d'affection neuro-musculaire (dont la myopathie) ;

- les personnes atteintes de mucoviscidose ;
- les sujets ayant une cardiopathie congénitale mal tolérée, une insuffisance cardiaque grave, une valvulopathie grave... ;

- les personnes souffrant d'une insuffisance respiratoire chronique grave.

La gravité potentielle de la grippe chez l'asthmatique (bronchospasmes, chute du VEMS pouvant aller jusqu'à 50 % notamment chez l'enfant de plus de 5 ans) amène à préconiser la prévention vaccinale. Bien que la survenue d'exacerbations de la fonction ventilatoire parfois graves ait eu lieu, elle semble le fait des vaccins inactivés entiers ou fractionnés. On recommande donc la vaccination des enfants

de plus de 6 mois, porteurs d'un asthme modéré ou sévère, par des vaccins sous-unitaires purifiés ; **(58)**

- les sujets atteints d'un déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé. Pour ce qui est des personnes infectées par le V.I.H., les avis sont partagés. Actuellement, la tendance serait de ne pas vacciner les sujets chez qui les CD4 sont inférieurs à  $200/\text{mm}^3$ , aucune synthèse d'anticorps n'étant faite. Pour ceux dont les taux de CD4 sont entre 200 et 500, la vaccination, à l'instar de toute stimulation du système immunitaire, induit une augmentation de la réplication du V.I.H.. Cette augmentation de la charge virale (jusqu'à 350 fois la valeur de base) est transitoire et le vaccin est très bien toléré. Mais on peut se demander ce qu'il en sera à long terme d'une stimulation annuelle de la réplication virale, à l'occasion d'une vaccination antigrippale dont le bénéfice n'est pas évident, puisque le taux d'infection grippale et de complication sévère ne semble pas plus élevé que pour le reste de la population.

Chez les receveurs de greffes, il est recommandé de faire la vaccination antigrippale entre 3 et 12 mois après la greffe (allogreffe comme autogreffe) et de vacciner l'entourage. **(58)(59)**

Les seules contre-indications au vaccin antigrippal sont l'allergie vraie aux protéines de l'œuf (du fait du mode de fabrication du vaccin) et une affection aiguë au moment de la vaccination. On peut aussi noter des traces d'antibiotique (néomycine pour Vaxigrip®) dans certains vaccins ; une épreuve de tolérance devra être faite chez les personnes présentant une allergie. **(2)** Une forte réaction après une injection antérieure fera contre-indiquer une nouvelle vaccination.

Les interactions médicamenteuses avec la vaccination antigrippale sont inexistantes.

Les effets indésirables les plus fréquents (20 %) sont les réactions locales en regard du point d'injection (douleur et inflammation), leur intensité est dose-dépendante. Dans 3 à 14 % des cas, il peut apparaître 12 à 48 heures après la vaccination des manifestations pseudo-grippales (fièvre à  $38^{\circ}\text{C}$ , myalgies, asthénie, céphalée, troubles digestifs). **(6)(9)**

De rares cas de polyradiculonévrite de type Guillain-Barré (paralysie sensitivo-motrice périphérique généralement régressive) ont été évoqués après vaccination antigrippale, mais ce avec la souche A Jersey 76, commercialisée aux Etats-Unis lors de l'épidémie de 1976. **(2)**

Dans 0,6 à 1,7 % des cas, la vaccination antigrippale peut induire de faux positifs sérologiques pour le V.I.H., l'hépatite C ou l'H.T.L.-V1. Ces sérologies seront donc effectuées à distance de la vaccination. **(55)**

Le vaccin grippal est conditionné sous la forme de seringues pré-remplies de 0,5 ml. La conservation se fait entre +2°C et +8°C mais en aucun cas le produit ne doit être congelé car il peut y avoir perte d'activité. De plus, la solution en gelant ferait éclater le contenant. **(2)**

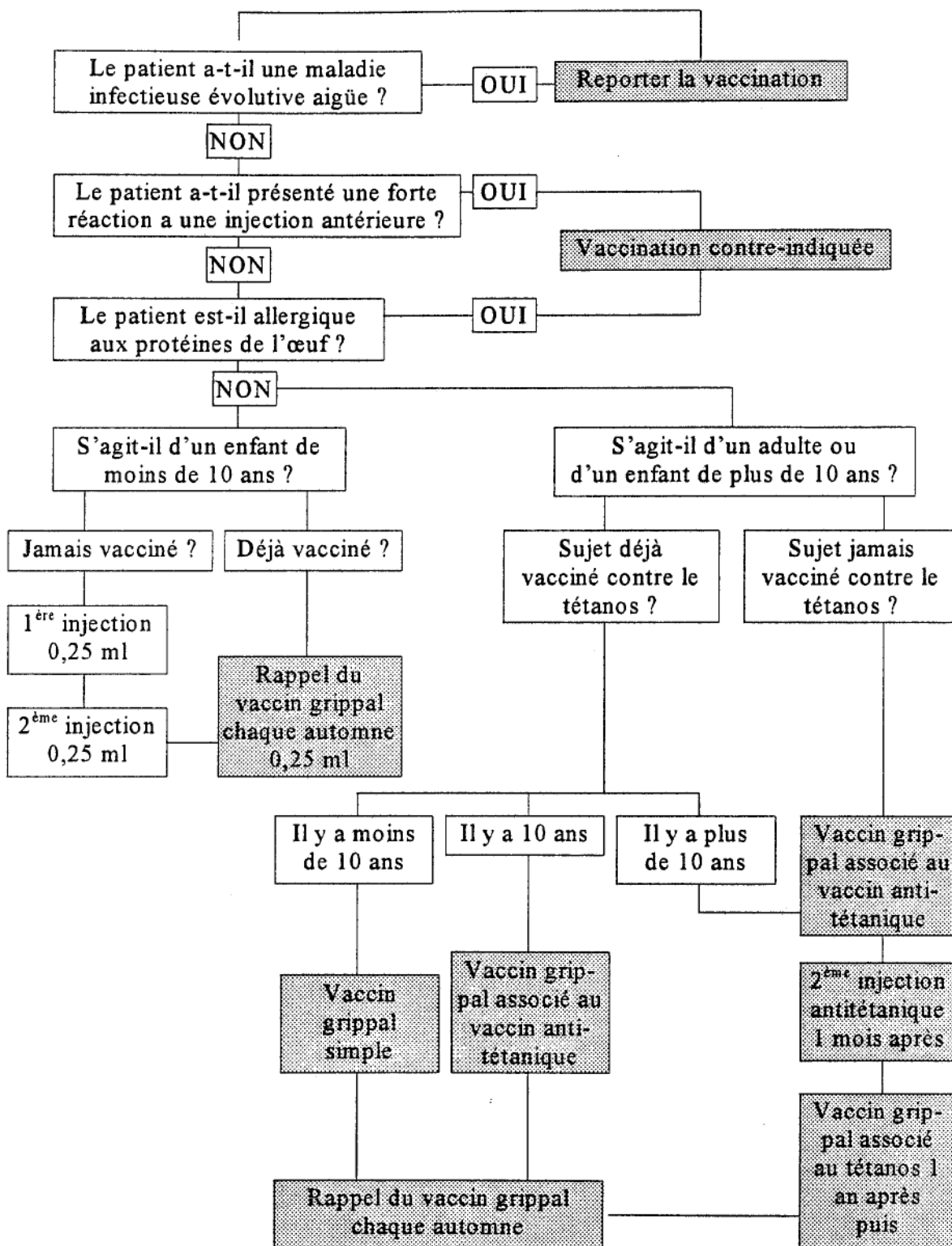
Les formes commercialisées à l'automne 1996 en France sont : Fluvirine® (Evans Medical), Immu Grip® (Inava), Influvac® (Solvay Pharma), Mutagrip® (Pasteur Vaccins), Previgrip® (Cassenne), Fluarix® (Smithkline Beecham), Vaxigrip® (Mérieux MSD), TétagriP 05® (forme associée au vaccin antitétanique) (Mérieux MSD):

L'injection a lieu soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée.

De part la variabilité virale de la grippe, le vaccin suit une évolution annuelle de sa formule en fonction des recommandations de l'O.M.S.. La vaccination nécessite donc une réactualisation à chaque automne, afin de lutter contre "le virus de l'année". Deux modalités de vaccination ont cours. Chez les jeunes enfants (de moins de 10 ans) et qui n'ont jamais été vaccinés, 2 injections de 0,25 ml à un mois d'intervalle sont nécessaires. Pour l'adulte et les enfants de plus de 10 ans, une injection de 0,5 ml suffit. La vaccination est recommencée chaque année à l'automne. **(1)**

Etant donné l'âge de la population surtout visée par cette vaccination, il est souvent utile d'effectuer une remise à jour ou un rappel contre le tétanos. La forme associée du vaccin antigrippal à celui du tétanos (TétagriP 05®) permet d'effectuer ce rattrapage. C'est en effet chez les plus de 50 ans que le tétanos fait le plus de victimes en France.

## VACCINATION ANTIGRIPPALE





**EFFETS INDESIRABLES**

- douleur au point d'injection
- syndrome pseudogrippal :  
fièvre, myalgies, asthénie,  
céphalées, troubles digestifs
- faux positifs sérologiques  
pour le VIH, le VHC, l'HTL-V1  
(les dosages seront donc fait à  
distance de la vaccination)

Il serait aussi utile d'associer la vaccination antigrippale à la vaccination antipneumococcique. En effet, les pneumonies à pneumocoques ont une incidence élevée dans la population de plus de 65 ans. La réduction potentielle de 60 à 70 % des décès liés à une pneumonie pourrait être possible pour cette affection dont la mortalité dépasse les 20 %. Une pratique, tous les 5 ans, de vaccination antigrippale concomitante à celle contre les infections à pneumocoques, permettrait un meilleur suivi vaccinal contre ces deux pathologies. Argument supplémentaire à cette double vaccination, sa très bonne tolérance. (60) Cette vaccination simultanée doit se faire en 2 sites séparés.

La grippe reste aujourd'hui l'une des premières pathologies infectieuses mortelles, tout particulièrement chez les sujets de plus de 70 ans. La grippe et les complications qu'elle entraîne, tuent encore 5 à 12000 personnes par an. (61)

Aux Etats-Unis, plus de 21000 personnes décèdent chaque année des suites d'une grippe. Doit-on rappeler aussi la fameuse pandémie de 1918, baptisée "grippe espagnole", qui tua plus de 20 millions de personnes dans le monde ? Ou bien, la plus récente "grippe de Hong Kong" de 1968 qui causa la mort de plus d'un million de personnes, dont au moins 18000 en France ?

C'est pourquoi la recherche continue afin d'améliorer encore l'efficacité, et d'essayer de trouver un vaccin susceptible de fournir une protection contre tous les types de virus grippaux.

Actuellement, un vaccin antigrippal en spray nasal utilisant un virus atténué, a montré une efficacité comparable à celle du vaccin injectable ainsi qu'une bonne tolérance. Les scientifiques européens émettent quelques réserves quant à ce type de vaccin antigrippal à virus atténué testé aux Etats-Unis. Les importantes possibilités de mutation dont le virus grippal fait preuve font qu'ils tendent à rester suspicieux. Mais son mode de synthèse, par génie génétique, le rend facile et rapide à fabriquer, ce qui serait un atout en cas de pandémie de survenue brutale. (59)

D'autres possibilités se font jour, telles la synthèse d'un vaccin à A.D.N., les vaccins peptidiques, l'adjonction de nouveaux adjuvants (les *immunostimulating complex* ou *Iscoms*) qui auraient pour fonction l'augmentation de la réponse antigénique, notamment celle de l'immunité cellulaire.

### ***II-2-1-3-La rage***

La rage est une maladie virale mortelle, transmise à l'homme par la salive des animaux malades (chiens, loups, renards, chiroptères...) lors d'une morsure,

d'un léchage sur les muqueuses ou la peau excoriée, ou bien lors d'un dépeçage ou d'une manipulation de carcasses d'animaux contaminés.

L'animal devient contagieux pendant l'incubation, cliniquement silencieuse (de 3 semaines à 3 mois). Chez l'homme, l'incubation est de 20 à 90 jours, parfois d'avantage.

Le risque de contracter la rage à la suite d'une morsure d'animal enragé est de l'ordre de 50 %. La maladie est une méningo-encéphalite d'évolution mortelle en 3 à 10 jours par défaillance cardio-respiratoire (forme spastique) ou par troubles bulbaires (forme paralytique).

Le virus rabique appartient à la famille de *Rhabdoviridae* (genre *lyssavirus*). La zoonose qu'il induit est endémique dans de nombreux pays ; seuls la Grande-Bretagne, les Antilles, l'Australie, les Iles du Pacifique et l'Antarctique sont préservés.

Les seuls vaccins utilisés en France sont des vaccins inactivés préparés à partir de virus rabiques cultivés sur cellules diploïdes humaines (pour le vaccin Mérieux) ou sur lignée cellulaire Vero (pour le vaccin Pasteur), préparés avec la souche *Pitman-Moore* lyophilisée, inactivés par chauffage pendant 1 mois à 37°C. (1)

L'immunité est acquise après injection de 2 doses à un mois d'intervalle et persiste pendant une année. (9)

La vaccination antirabique préventive est recommandée à toute personne susceptible d'entrer en contact avec le virus de la rage, à savoir :

- les services vétérinaires, le personnel de laboratoire manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être ;
- le personnel des abattoirs, les équarisseurs ;
- les naturalistes, les taxidermistes ;
- les gardes-chasse, les gardes forestiers, le personnel des fourrières ;
- les voyageurs se rendant en zone de forte enzootie (Amérique Latine, Amérique du Sud, Asie, Afrique).

La vaccination curative est systématiquement indiquée lorsqu'on suspecte une personne d'avoir contracté la maladie, à plus forte raison lorsque l'infection est avérée. Par ailleurs, à cause du taux de mortalité de 100 % après rage, le traitement s'impose quel que soit l'état physiologique de la personne contaminée. Les contre-indications à la vaccination préventive sont celles communes à toutes les vaccinations :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;

- forte réaction après une injection antérieure.

Chez la femme enceinte, la vaccination préventive est à éviter bien qu'aucune complication n'ait été notée chez les enfants nés de mère vaccinée suite à une morsure par un animal enragé ou suspect de rage. Le peu de cas étudiés (10) ne permet pas de certifier l'innocuité du vaccin sur le fœtus. (2)

Comme cela vient d'être vu ci-dessus, aucune contre-indication n'existe chez les personnes potentiellement infectées. Cette vaccination curative doit être entreprise chez la femme enceinte mordue. Il en est de même chez l'immunodéprimé pour qui on associera une sérothérapie ou un traitement par gamma-globulines à la vaccination. (2)

Les précautions d'emploi du vaccin antirabique sont dues à la présence de traces d'antibiotiques : streptomycine, néomycine, polymyxine B. Il conviendra donc d'administrer le vaccin sous surveillance chez les personnes manifestant une allergie vis à vis de ces antibiotiques.

Une corticothérapie ou un traitement immunodépresseur peuvent faire échec à la vaccination. Il est donc intéressant de pratiquer un contrôle sérologique de l'efficacité de la vaccination chez les patients soumis à ces types de traitement.

Les conditions dans lesquelles on effectue l'administration du vaccin rabique après exposition ne favorisent pas l'éventualité d'associations vaccinales. En ce qui concerne le vaccin appliqué préventivement, on peut l'associer, si l'indication est posée, au vaccin tétanique. (6)

Les effets indésirables sont des réactions locales dans 10 à 15 % des cas avec induration et érythèmes au point d'inoculation, plus rarement des réactions générales avec asthénie et fièvre inférieure à 38°C cédant en 24 à 48 heures. Suite à des traces résiduelles d'antibiotiques (streptomycine, néomycine, polymyxine B) dans les vaccins, des allergies sont apparues chez les personnes sensibles.

Des réactions ganglionnaires ont été décrites après vaccination rabique. (2)

Des troubles neurologiques, survenant dans la deuxième semaine après la vaccination, peuvent survenir dans un cas sur 32000. Le plus souvent, ils sont d'évolution favorable mais des séquelles sont possibles. (2)(62)

Le Vaccin Rabique Inactivé Mérieux® et le Vaccin Rabique Pasteur® se présentent tout deux sous la forme d'un lyophilisat à reconstituer extemporanément à l'aide d'un solvant isotonique. Leur conservation a lieu entre +2°C et +8°C ; ils ne doivent pas être congelés, non par risque de dénaturation, mais à cause du conditionnement. (2)

La vaccination préventive se fait par 2 injections de 0,5 ml à un mois d'intervalle, par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Puis un an après on effectue un rappel qui sera suivi de rappels ultérieurs tous les 3 ans.

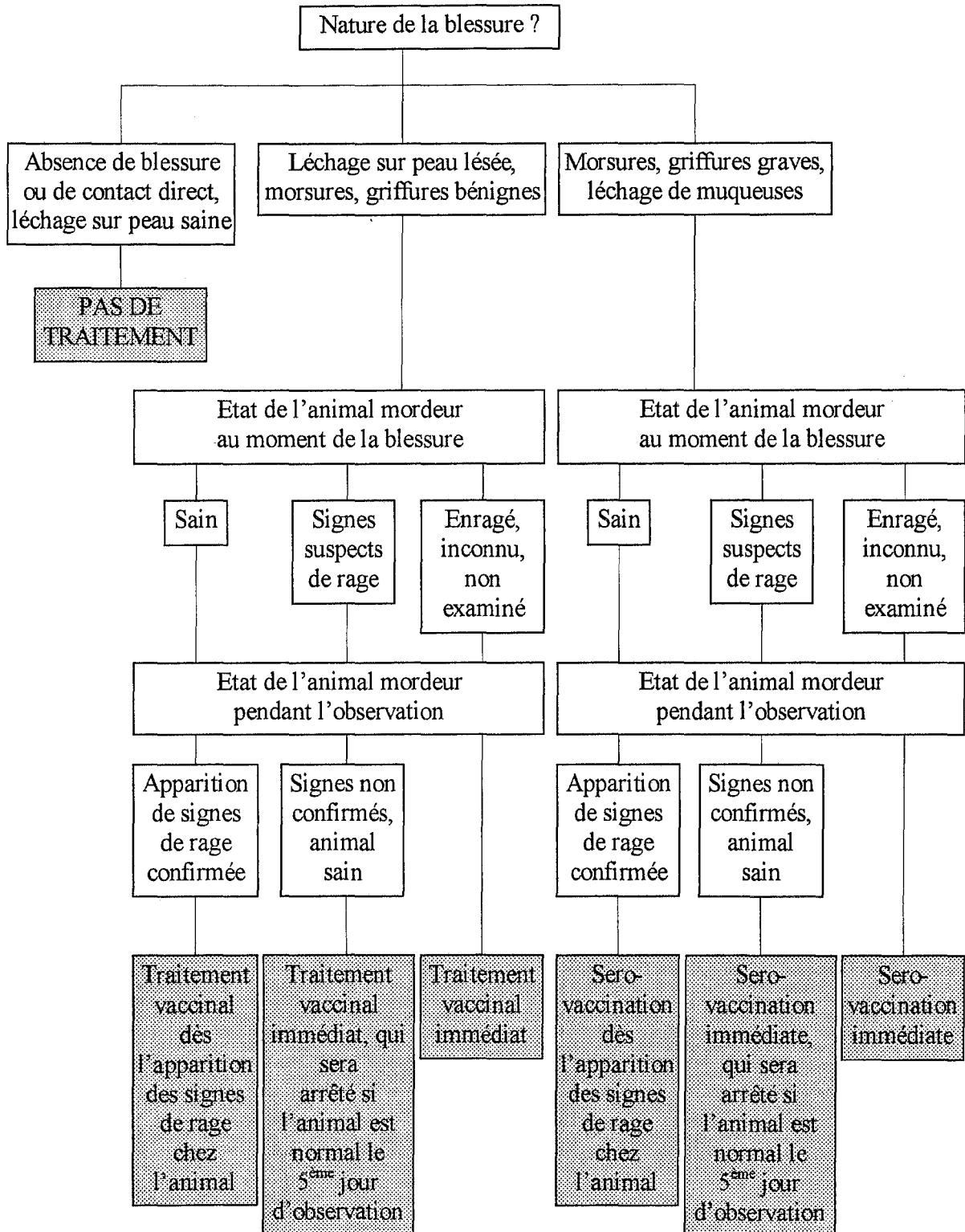
Primovaccination		1 <sup>er</sup> rappel	Rappels
1 <sup>ère</sup> injection	2 <sup>ème</sup> injection 1 mois plus tard	1 an après	tous les 3 ans

La vaccination dite curative doit intervenir le plus tôt possible, associée ou non à une sérothérapie. Elle est faite uniquement dans les centres antirabiques agréés par le Ministère de la santé (se reporter à l'annexe 1). En premier lieu, il faut nettoyer la plaie à grande eau avec un savon ou un détergent. Puis on complète par un rinçage suivi de l'application d'un antiseptique. Ensuite intervient la vaccination qui comprend 5 injections à J0, J3, J7, J14 et J30, suivies d'un rappel à J90. Pour les personnes déjà vaccinées et à jour, le schéma est simplifié à une seule injection si la vaccination date de moins de 1 an, à 3 injections à J0, J3 et J7 si la vaccination date de plus de 1 an et de moins de 3 ans.

Le traitement peut être complété par une prophylaxie antitétanique et une antibiothérapie pour prévenir les risques de surinfection.

La rage animale sévit donc dans le monde entier et l'on dénombre chaque année plus de 46000 cas, dont plus de 6000 en Europe et plus de 1000 en France (principalement dans l'Est) où le vecteur principal est le renard. Au point de vue humain, la rage atteint environ 200 cas par an essentiellement en Amérique Latine. La transmission interhumaine est rarissime. Un seul cas a été relevé, dû à une greffe de cornée prélevée sur un sujet infecté par le virus rabique, chez qui le diagnostic n'avait pas été fait. (6)(9)

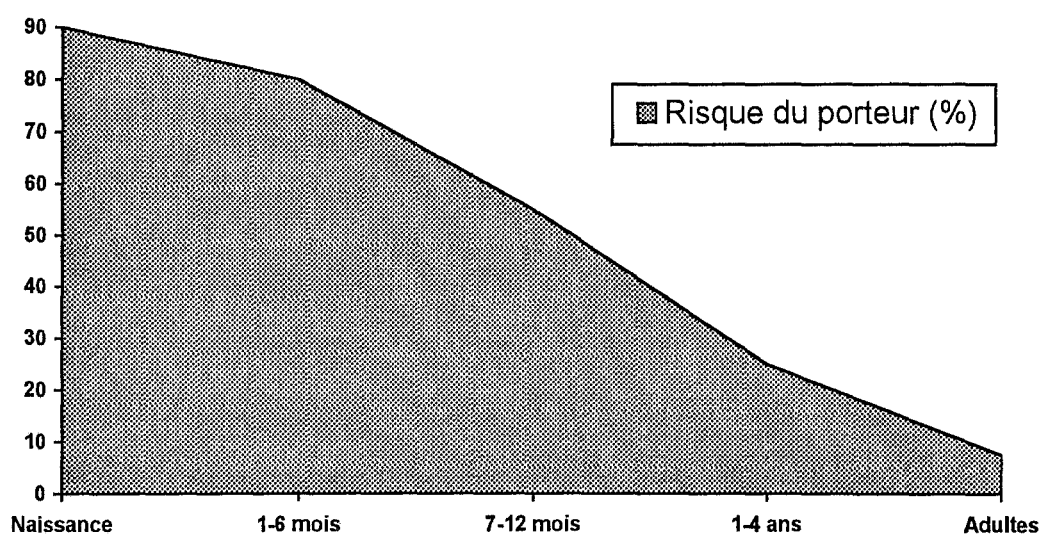
## VACCINATION ANTIRABIQUE



### II-2-1-4-L'hépatite B

L'hépatite B est aujourd'hui la 9<sup>ème</sup> cause de mortalité dans le monde. Plus de 2 milliards de personnes ont été infectées par le virus de l'hépatite B. Sur ce nombre, 350 millions demeurent porteuses chroniques de l'infection, alors que 4 millions de personnes développent une forme clinique aigüe de la maladie, avec plus d'un million de décès chaque année.

Sur l'ensemble du globe, la majorité des infections et des porteurs chroniques proviennent de la transmission d'enfant à enfant et de la mère à l'enfant. En France, le virus est transmis de façon directe ou indirecte à partir des liquides biologiques d'individus infectés : le sang ou le sérum, la salive, le sperme ou les sécrétions vaginales, la bile, les selles. Mais le mode de contamination est surtout dû à la transmission sexuelle (35,1 % des cas), puis aux voyages (16,2 %) et à la toxicomanie (8,1 %). Entre 30000 et 100000 nouveaux cas sont recensés chaque année dans notre pays, la plupart du temps dans la tranche d'âge des 15-29 ans, et on compte actuellement plus de 300000 porteurs chroniques. De plus, le risque de devenir porteur est lié à l'âge du début de l'infection. Les plus exposés sont les très jeunes.



#### Risque de devenir porteur du VHB en fonction de l'âge

(Source : OMS)

On distingue 3 types de situation à risque :

- les contacts avec du sang ou ses dérivés, en pratique médicale (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, acupuncture, examens de laboratoires, ...) ou liés à la toxicomanie par voie intraveineuse, la pratique des

tatouages. La transmission des mères porteuses du virus à leur enfant au moment de l'accouchement est aussi une éventualité à prendre en compte ;

- les relations homo ou hétérosexuelles, les contacts oraux ;

- les contacts non sexuels avec un porteur du virus, au sein d'une famille ou d'une collectivité, par la salive, les excoriations cutanées, les objets de toilette (brosse à dents, rasoir, linge, ...).

Sur 10000 porteurs du VHB, 9000 feront une forme asymptomatique, 500 à 1000 une forme aigüe (5 à 10 %) dont 10 une hépatite fulminante, 150 évolueront vers une cirrhose et 45 vers un hépatocarcinome.

Pour toutes ces raisons, une recherche vaccinale a été développée, et c'est en 1981 qu'est apparu sur le marché le premier vaccin anti-hépatite B - le premier vaccin contre le cancer - vaccin inactivé dérivé du plasma de donneurs positifs pour le VHB.

Aujourd'hui, bien qu'il ait été prouvé que la transmission du VHB par le vaccin d'origine plasmatique était impossible, celui-ci a été abandonné au profit de trois autres types de vaccins disponibles en France.

Engerix B® (SmithKline Beecham) est un vaccin recombinant contenant l'antigène de surface purifié du virus de l'hépatite B (AgHBs). Il est obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de *Saccharomyces cerevisiae*. Deux dosages existent : Engerix B® 20 destiné à l'adulte et à l'adolescent à partir de 15 ans, EngerixB® 10 pour l'enfant en dessous de 15 ans.

Genhevac B® (PMsv) est un vaccin recombinant constitué d'une suspension inactivée et purifiée de l'AgHBs contenant les protéines S et pré-S, obtenue par clonage et expression du gène viral dans les cellules CHO (cellules ovariennes du hamster chinois).

Le vaccin HB-Vax DNA® (Mérieux MSD) est composé de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B obtenu par la technique de l'ADN recombinant sur une souche de levure de *Saccharomyces cerevisiae*. Trois dosages sont disponibles : HB-Vax DNA® 10 destiné à l'adulte et à l'enfant à partir de 11 ans, HB-Vax DNA® 5 destiné au nourrisson et à l'enfant jusqu'à l'âge de 10 ans, HB-Vax DNA® 40 réservé aux patients dialysés.

Après 3 doses vaccinales, la séroconversion (concentration en anticorps anti-HBs  $\geq 10\text{mUI/ml}$ ) est obtenue chez 95 % des personnes. Le rappel au bout d'une année augmente cette proportion à 98 %. **(2)(63)**

Un certain nombre de personnes sont classées comme mauvais répondeurs à la vaccination. Elles sont à distinguer des sujets non-répondeurs vrais dont la non-réponse serait liée au système majeur d'histocompatibilité.



Une réponse légèrement inférieure peut être observée en fonction de l'âge et du sexe. La réponse est moins bonne chez la femme âgée de plus de 70 ans et après 60 ans chez l'homme.

Sont par ailleurs mauvais répondeurs à la vaccination, les personnes atteintes de déficit immunitaire, les insuffisants rénaux (85 % de réponse), les hémodialisés (58 % de réponse après 3 injections, 68 % si une 4<sup>ème</sup> injection suit), les diabétiques, les trisomiques, les fumeurs et les alcooliques. (2)

La vaccination antihépatite B permet l'immunisation contre le virus de l'hépatite B, mais aussi contre le virus delta responsable de l'hépatite D. En effet, la réplication de ce dernier ne peut avoir lieu que chez les personnes étant infectées par le VHB. Cette co-infection par le VHD accroît la probabilité d'une évolution vers la chronicité.

La vaccination est recommandée aux nouveaux-nés de mère porteuse de l'antigène Hbs, aux insuffisants rénaux, aux hémophiles, aux polytransfusés, à l'entourage familial des sujets porteurs de l'antigène Hbs, aux sujets ayant des partenaires sexuels multiples, aux toxicomanes utilisant des drogues parentérales, aux voyageurs en zone de forte endémie, aux personnes pratiquant des sports de contact, aux adolescents et aux nourrissons. (64)

De plus, l'accélération de l'atteinte hépatique consécutive à la coinfection par le virus de l'hépatite C et B, amène à recommander la vaccination chez les patients souffrant d'hépatite C. (65)

Par ailleurs, des essais cliniques de vaccinothérapie contre le VHB sont actuellement menés. Ces essais de phase II chez des patients chroniquement infectés montrent l'induction d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire, associée à une élimination du virus. (66)

La vaccination est obligatoire pour toute personne qui, dans un établissement public ou privé de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination (médecins, dentistes, infirmiers, ..., policiers, militaires, pompiers, ...), y compris les étudiants et les élèves des professions de santé.

Obligatoire depuis le 14 Février 1992, le dépistage de l'AgHBs au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse permet d'éviter la transmission mère/enfant du virus par immunisation passive/active (immunoglobulines/vaccination) des nouveau-nés dont la mère est séropositive. (6) Environ 1 % des femmes enceintes sont porteuses chroniques du VHB. Compte tenu des 700000 naissances annuelles et d'un taux de transmission mère/enfant de 90 % (avec un risque majeur d'apparition de cirrhose et de cancer du foie à l'âge adulte), ce sont donc 5000 à 10000 nouveau-nés qui sont concernés par le risque. (67)

Les seules contre-indications existantes sont celles générales à tous les vaccins inactivés, à savoir :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;
- forte réaction après une injection antérieure ;
- hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après une injection du vaccin.

La grossesse et l'allaitement ne sont en aucune manière des contre-indications à la vaccination qui est même recommandée dans les situations à risque. A noter que le vaccin est moins immunogène chez l'enfant prématuré que chez l'enfant né à terme. En dehors du cas de l'enfant né de mère infectée par le virus, il semble préférable de vacciner l'enfant à l'âge corrigé plutôt qu'à l'âge chronologique. (2)(68)

Des précautions sont à prendre chez les sujets atteints de sclérose en plaques, car toute stimulation du système immunitaire comporte le risque d'induire une poussée de la maladie. Le bénéfice de la vaccination doit donc être évalué pour ces personnes ainsi que pour celles ayant des antécédents familiaux de sclérose en plaque. Chez ces dernières, la vaccination contre l'hépatite B pourrait révéler une maladie à l'état latent.

En effet, 106 atteintes démyélinisantes centrales (dont 69 poussées de sclérose en plaques, 27 manifestations ophtalmiques, 10 myélites) ont été notifiées pour environ 17,5 millions de doses administrées de Janvier 1989 à Décembre 1996. Mais les fréquences observées de sclérose en plaque chez les vaccinés ne semblent pas supérieures à celles de la population générale (incidence annuelle de 2000 à 3000). (69)

Aucune réaction d'intolérance grave locale ou générale n'a été rapportée, ni aucune réaction sévère d'hypersensibilité.

Les douleurs locales au point d'injection sont modérées et sont présentes dans moins de 25 % des injections. Une induration apparaît dans 10 % des cas. Des éruptions cutanées ont été notifiées.

Une fièvre modérée durant un à deux jours peut apparaître chez 1 à 2 % des patients. Des myalgies, des nausées, des diarrhées, des vertiges ont très rarement lieu. (9)(70)

Les traitements immunodépresseurs induisent un plus faible taux de réponse au vaccin.

Les médicaments hépatotoxiques amènent à repousser la vaccination, une élévation des transaminases ou une hépatite iatrogène pouvant apparaître. (2)

La vaccination anti-hépatite B est incompatible avec les vaccins anticholérique et anticoquelucheux pour lesquels un intervalle de 1 mois doit être respecté. (9)

L'association vaccination/immunoprophylaxie passive par gammaglobulines n'entrave pas la réponse à la vaccination. (2)

Par contre, de nombreux autres vaccins peuvent être associés. On peut ainsi vacciner simultanément, en des sites différents, les patients avec le B.C.G., le D.T.C.P., le vaccin polio oral, le R.O.R., le vaccin antiamaril, le vaccin antihépatite A. Des combinaisons vaccinales sont ainsi produites telles Comvax® (Merck, Etats-Unis) (Hæmophilus influenzae type b + hépatite B), Tritanrix HB® (SmithKline Beecham, C.E.E.) (diphtérie + tétanos + coqueluche + hépatite B), Twinrix® (SmithKline Beecham, C.E.E.) (hépatite A + Hépatite B), et certainement prochainement un vaccin hexavalent de Pasteur Mérieux Connaught associant l'actuel Pentacoq® (diphtérie, tétanos, coqueluche, hæmophilus type B, poliomyélite) au vaccin anti-hépatite B.

Toute vaccination commencée avec l'un des 3 types de vaccin anti-hépatite B existant, peut sans inconvénient être poursuivie avec son homologue au même dosage.

Les trois vaccins existants sur le marché français (cf. ci-dessus) se présentent tous sous la forme d'une seringue préremplie à agiter avant emploi. Leur conservation se fait à une température comprise entre +2°C et +8°C ; ils ne doivent en aucun cas être congelés sous peine de dénaturation. L'injection intramusculaire a lieu au niveau du deltoïde ou, chez l'enfant de moins de 2 ans, dans la partie antéro-latérale de la cuisse. L'injection dans le muscle fessier et l'injection intradermique induisent une réponse immunitaire plus faible, la voie sous-cutanée pouvant être utilisée en cas de risque hémorragique élevé. (6)

Il existe deux schémas de vaccination :

- le schéma classique qui consiste en 3 injections effectuées à 1 mois d'intervalle, les rappels étant faits un an après la première injection, puis tous les 5 ans. Il s'adresse aux personnes pour lesquelles la vaccination est obligatoire (cf. ci-dessus) ainsi qu'aux nourrissons simultanément au vaccin pentavalent ;

- le schéma simplifié dans lequel la primovaccination se limite à 3 injections, deux à un mois d'intervalle et la troisième à six mois, les rappels ultérieurs étant faits tous les 5 ans.

Schéma pour les personnes ayant une obligation vaccinale ainsi que pour les nouveaux-nés				
1 <sup>ère</sup> injection	2 <sup>ème</sup> injection	3 <sup>ème</sup> injection	1 <sup>er</sup> rappel	Rappels
J0	J0 + 1 mois	J0 + 2 mois	J0 + 6 mois	Tous les 5 ans

Schéma vaccinal simplifié			
1 <sup>ère</sup> injection	2 <sup>ème</sup> injection	1 <sup>er</sup> rappel	Rappels
J0	J0 + 1 mois	J0 + 6 mois	Tous les 5 ans

Une administration d'un dosage plus élevé en antigène HBs semble présenter au moins 3 intérêts :

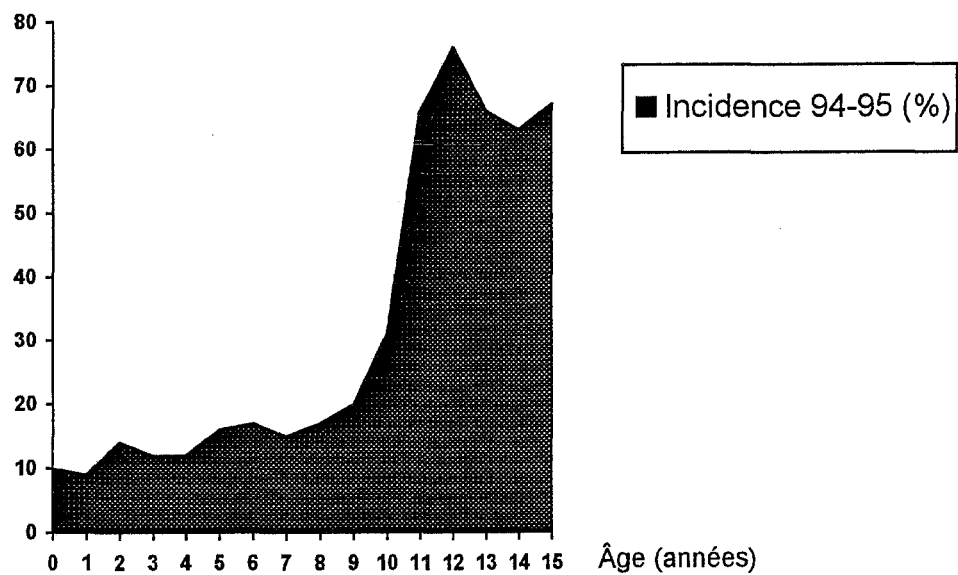
- une séroconversion plus rapide et une protection plus précoce ;
- des taux d'anticorps anti-VHB plus élevés, d'où une protection prolongée ;
- des taux de réponse supérieure chez les sujets qui sont de mauvais répondeurs. (71)

Une vaccination expresse est possible pour les voyageurs avec 3 injections à J0, J14 et J42. (2)

De plus, une étude américaine indique que le schéma vaccinal pourrait être raccourci à 4 mois au lieu des 6 actuels, ceci en conservant la même séroprotection. (72)

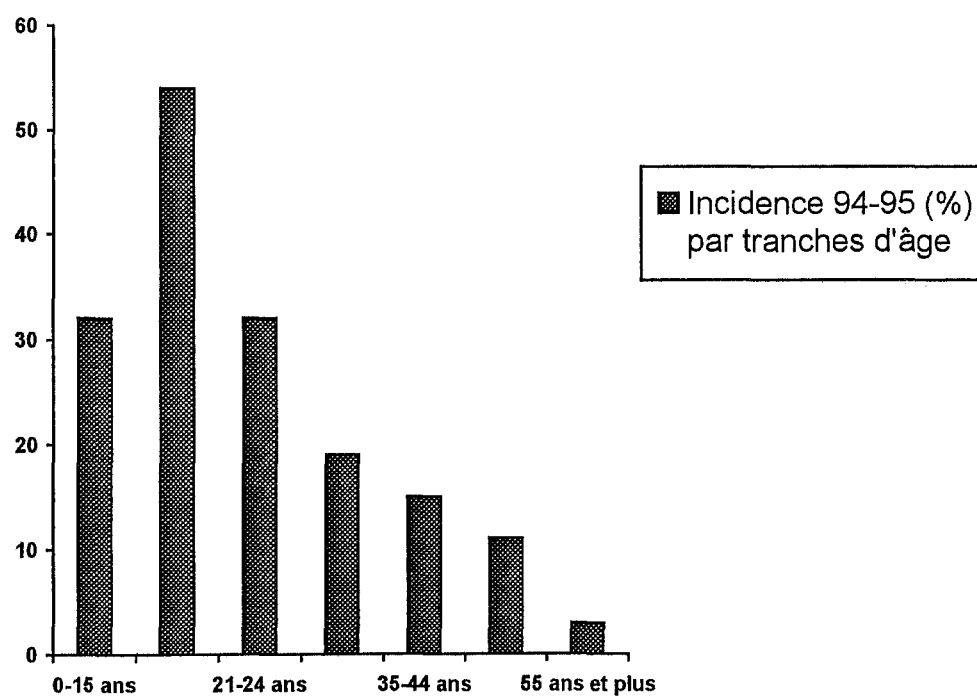
Groupe	Concentration en AgHBs ( $\mu$ g)
Enfant de mère porteuse du VHB	10
Autres enfants et enfants < 10 ans	10
Enfants âgés de 10 à 15 ans	10
Adolescents > 15 ans et adultes	20
Patients dialysés ou immunodéprimés	40

Avant 1995, environ 13,3 % de la population française a été vaccinée contre l'hépatite B. En 1995, le taux de couverture passe à 24,9 % soit approximativement 14 millions d'individus.



### Taux de couverture vaccinale en France

(Source : SmithKline Beecham)



### Taux de couverture vaccinale en France

(Source : SmithKline Beecham)

Suite à la campagne de vaccination menée par le Ministère de la santé en 1994-95 auprès des élèves de 6<sup>ème</sup> (11-13 ans), on voit donc que les taux tendent à se rapprocher des objectifs de l'O.M.S. qui visent à diminuer l'incidence de nouveaux porteurs du VHB chez les enfants de 80 % d'ici l'an 2001.

Cependant, les recommandations de vaccination du nouveau-né sont peu suivies par les praticiens français. Une étude taïwanaise a pourtant montré qu'une baisse de 85 % de la prévalence de l'infection chez les enfants de moins de 12 ans a eu lieu depuis la mise en place du programme de vaccination des nourrissons en 1986, ce avec un taux de couverture de 79 %.

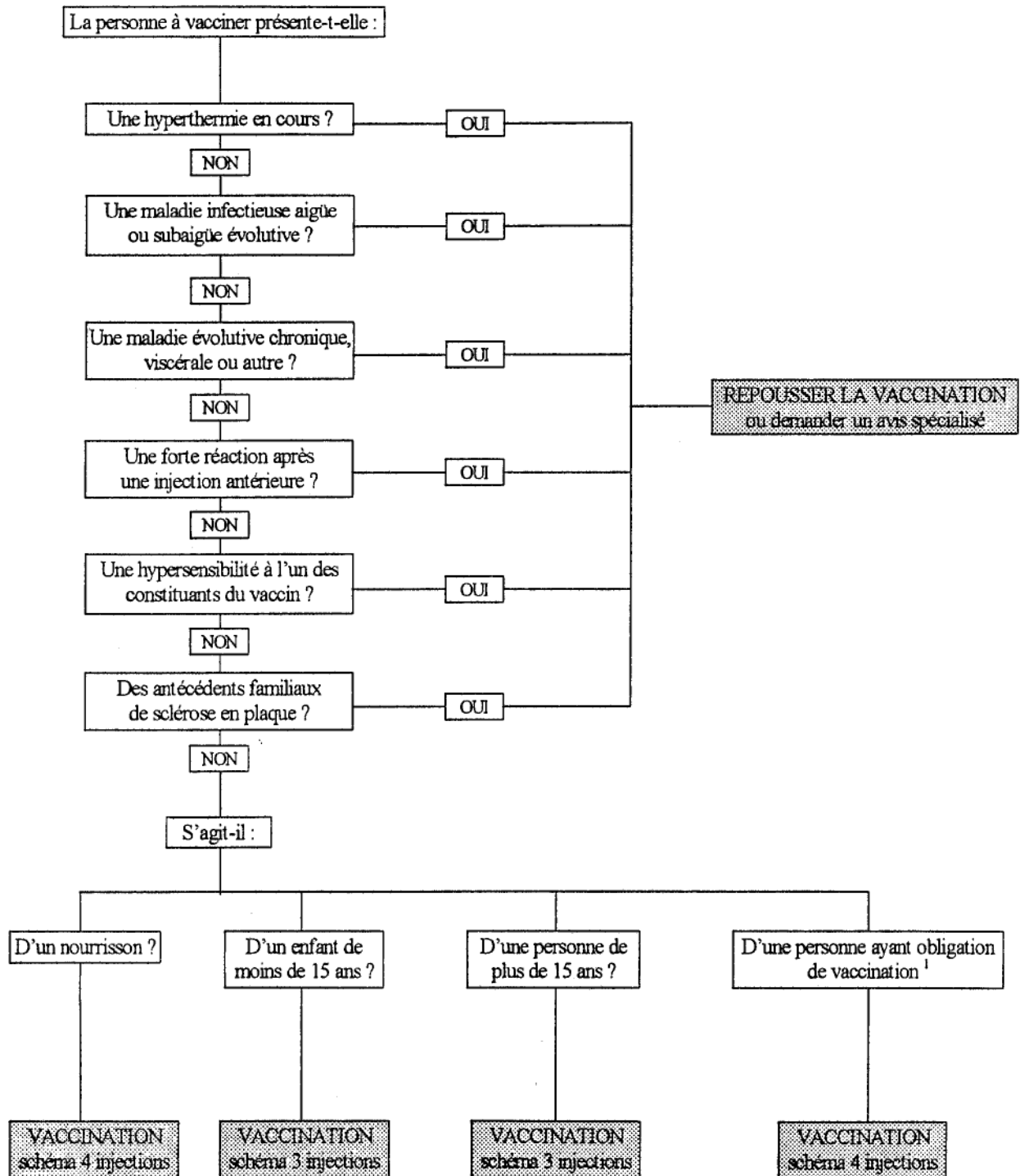
La justification de cette attitude n'est pas bien cernée, mais peut-être l'absence actuelle de vaccin combiné y est-elle pour quelque chose ?

Comme nous l'avons vu plus haut, des associations vaccinales arrivent sur le marché. L'intégration au calendrier vaccinal de l'hépatite B pourra donc être plus aisée.

L'intégration du vaccin anti-hépatite B au P.E.V. de l'O.M.S. bien qu'actuellement insuffisante (75 pays seulement y adhèrent), a pour but la diminution de la transmission du virus dans le monde, en attendant une hypothétique éradication. L'apparition de nouveaux types de vaccins tel que le vaccin à ADN nu (beaucoup plus efficace que les vaccins actuels) ou la production par des végétaux alimentaires (bananes) d'AgHBs, permettra aux pays endémiques (Amérique latine, Afrique, Proche-Orient, Asie du Sud-Est) d'assurer une protection à leur population.

Le risque pour les populations des pays développés sera aussi moindre, lors des voyages internationaux.

## VACCINATION ANTI-HEPATITE B



**EFFETS INDESIRABLES**  
douleur au point d'injection  
induration au point d'injection  
éruptions cutanées  
fièvre modérée  
myalgies, nausées,  
diarrhées, vertiges

<sup>1</sup> L'obligation vaccinale concerne toutes les personnes exerçant une activité professionnelle exposant à des risques de contamination : étudiants et professions ayant rapport à la médecine, policiers, pompiers, ...



### ***II-2-1-5-L'hépatite A***

L'hépatite A représente 20 à 25 % des cas d'hépatite dans le monde. C'est une maladie contagieuse à transmission principalement oro-fécale, mais aussi parentérale. Le virus est excrété dans les selles des patients infectés principalement durant la fin de la période d'incubation et durant la première semaine de l'ictère. Le virus est également présent dans le sang et la salive. La transmission directe de personne à personne est le mode le plus fréquent, mais les boissons ou les aliments contaminés par une eau souillée sont aussi des sources de contamination. Cette affection est endémique dans le monde entier et donne souvent lieu à des épidémies.

L'hépatite A est asymptomatique chez les jeunes enfants et l'infection garantie une immunité qui dure toute la vie. Toutefois, plus de 80 % des enfants plus âgés et des adultes infectés présentent les symptômes classiques de l'hépatite virale aiguë, notamment un ictère, des urines colorées, une fatigue extrême, un manque d'appétit et une sensibilité abdominale. Si la maladie est rarement mortelle (mortalité due à une hépatite fulminante inférieure à 1/1000 avant l'âge de 30 ans, 2,5/1000 entre 30 et 49 ans, 27/1000 après 49 ans), elle est extrêmement débilitante et fait perdre plusieurs semaines de travail. Cependant, il n'y a pas de porteur chronique et l'hépatite A n'entraîne pas de maladie chronique du foie ou de cancer du foie. **(16)(64)**

Avec les considérables progrès de l'hygiène depuis la fin de la deuxième guerre mondiale, la France, comme la majeure partie des pays développés, a vu la séroprévalence des porteurs de l'anticorps anti-VHA chuter considérablement. On est ainsi passé de taux comparables à ceux actuels des pays en développement (plus de 95 % de la population jeune), à 50 % chez les jeunes de 20 ans en 1978, 30 % en 1985, 21 % en 1990, et maintenant moins de 15 %. D'un statut endémique, nous sommes actuellement considérés comme zone hypoendémique. **(6)**

Il existe actuellement deux vaccins contre l'hépatite A commercialisés en France : Havrix® commercialisé par SmitKline Beecham et comprenant une formulation adulte et une formulation enfant, et le tout récent Avaxim® commercialisé par Pasteur Mérieux MSD destiné à l'adulte.

Havrix® est un vaccin antiviral purifié et inactivé par le formaldéhyde, préparé à partir de la souche *HM 175* du virus de l'hépatite A cultivée sur cellules diploïdes humaines, adsorbée sur hydroxyde d'aluminium. Il existe un dosage à 1440 unités ELISA destiné à l'adulte, et un dosage à 360 unités ELISA destiné à l'enfant de 1 à 15 ans.

Avaxim® est un vaccin antiviral purifié et inactivé par le formaldéhyde, préparé à partir d'une souche *GBM* du virus de l'hépatite A cultivée sur cellules diploïdes

humaines, adsorbée sur hydroxyde d'aluminium. Il n'existe qu'un seul dosage à 160 unités antigéniques, destiné à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.

Chez l'adulte, la séroconversion atteint 100 % après un mois et dure environ une année. Une deuxième dose administrée 6 à 12 mois plus tard permet de prolonger l'immunité pendant 10 ans.

Chez l'enfant, la séroconversion est la même, mais elle est obtenue après 2 injections à 1 mois d'intervalle, un rappel étant fait 6 à 12 mois plus tard.

Etant donné la faible prévalence de la maladie dans notre pays, le prix relativement élevé du vaccin (plus de 200 FF la dose) et le non remboursement par la Sécurité Sociale, le nombre de personnes actuellement vaccinées est très faible.

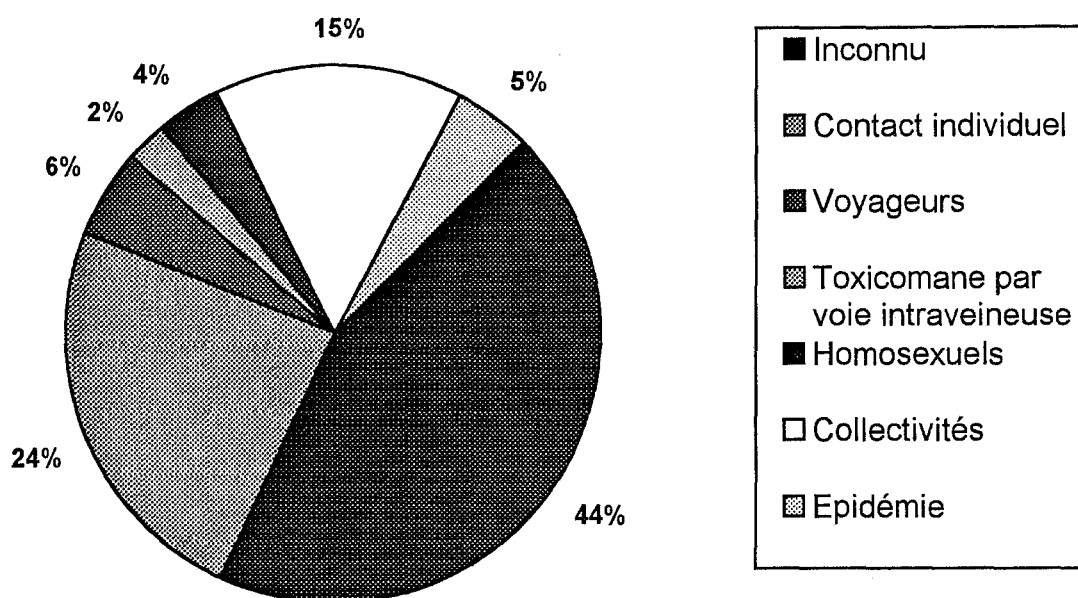
La vaccination antihépatite A est recommandée pour toutes les personnes exposées aux risques de contamination, à savoir :

- les enfants et les adultes non immunisés voyageant en zone d'endémie. Les zones de forte endémie sont l'Afrique, le bassin méditerranéen, le Proche-Orient, l'Asie (excepté le Japon), l'Europe de l'Est, l'Amérique Centrale et l'Amérique du Sud. L'incidence de contamination, chez les voyageurs prenant les précautions habituelles d'hygiène, est estimée à 3/1000 durant un séjour de 1 mois. Elle passe à 20/1000 chez ceux n'en prenant pas ; **(73)**

- les adultes exposés professionnellement à un risque de contamination : personnel médical et paramédical, personnel de crèches, d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, personnel de traitement des eaux usées, personnel impliqué dans la préparation de la restauration collective ;

- les enfants fréquentant des collectivités où le risque infectieux est présent ;
- les sujets-contact des patients contaminés par l'hépatite A ;
- les hémophiles ;
- les personnes polytransfusées ;
- les toxicomanes par voie intraveineuse ;
- les homosexuels. La vaccination de personnes séropositives pour le VIH par le vaccin contre l'hépatite A entraîne environ 85 % de séroconversion avec des taux d'anticorps un peu plus bas (mais protecteurs) vis à vis des sujets VIH négatifs ; **(71)**

- les sujets porteurs d'une pathologie hépatique. Une étude américaine a démontré que la mortalité suite à une hépatite A, est plus importante chez les sujets AgHBs positifs (58 fois plus élevée) et chez les sujets souffrant d'une pathologie hépatique autre (23 fois plus élevée) que dans la population dépourvue d'atteinte hépatique. **(71)**



### Groupes à risque vis à vis de l'hépatite A aux Etats-Unis (74)

Les contre-indications sont celles générales aux vaccins inactivés, à savoir :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;
- hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin, ou apparue après une injection de ce vaccin.

Étant donné le peu de recul, la vaccination chez la femme enceinte doit être faite de façon parcimonieuse. Par analogie aux autres vaccins viraux inactivés, le risque d'atteinte fœtale est considéré comme négligeable.

Les effets indésirables sont généralement bénins. Une douleur au niveau du site d'injection est observée chez 50 % des adultes et chez 15 % des enfants. Une induration est observée dans 15 % des cas ; elle est due à l'hydroxyde d'aluminium et disparaît dans les deux jours. Plus rares et toujours transitoires des maux de tête, une hyperthermie, des nausées, une asthénie, des myalgies, des arthralgies, des vertiges, une anorexie peuvent se produire. (75) La fréquence de ces réactions décroît avec le nombre d'injection. (76)

Le vaccin antihépatite A peut être administré simultanément avec d'autres vaccins en des sites d'injection différents. Seul le vaccin antityphoïdique ne doit pas être associé. (9)

L'administration concomitante des deux vaccins antihépatite (A et B) pourra bientôt se faire en une seule injection avec l'arrivée sur le marché du vaccin combiné Twinrix® développé par SmithKline Beecham.

Les traitements immunodépresseurs amènent une baisse de la séroconversion qui reste cependant de bonne qualité.

L'administration concomitante d'immunoglobulines est possible mais le taux d'anticorps induit par le vaccin est plus faible. (74)

Le vaccin doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C. Il ne doit en aucun cas être congelé car, comme tout vaccin adsorbé, sa structure colloïdale est altérée et l'injection pourrait provoquer un abcès aseptique au point d'injection. Le vaccin est relativement stable à la chaleur puisque après 7 à 21 jours à une température de 37°C, il ne perd pas son immunogénicité. (77)

L'administration du vaccin se fait au niveau du muscle deltoïde par injection intramusculaire. Chez l'enfant de moins de 2 ans, l'injection se fait au niveau de la partie antéro-latérale de la cuisse. En aucun cas le vaccin ne doit être administré par voie intraveineuse ; une injection sous-cutanée peut être pratiquée chez les patients pour lesquels le risque hémorragique est important.

Chez l'adulte, l'immunisation contre l'hépatite A se fait par une dose vaccinale suivie d'un rappel 6 à 12 mois plus tard, puis tous les 10 ans.

Le protocole vaccinal chez l'enfant de 1 à 15 ans comprend 2 injections à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel 6 à 12 mois plus tard puis tous les 10 ans. Il existe une possibilité d'administration chez l'enfant de moins de 1 an ; une bonne réponse immunologique a été notée à partir de 3 mois. (74) Mais l'expérience clinique étant limitée, la décision de vaccination ne sera prise qu'après avoir pesé les avantages attendus.

Il est estimé que seulement 10000 à 30000 nouveaux cas se produisent en France chaque année.

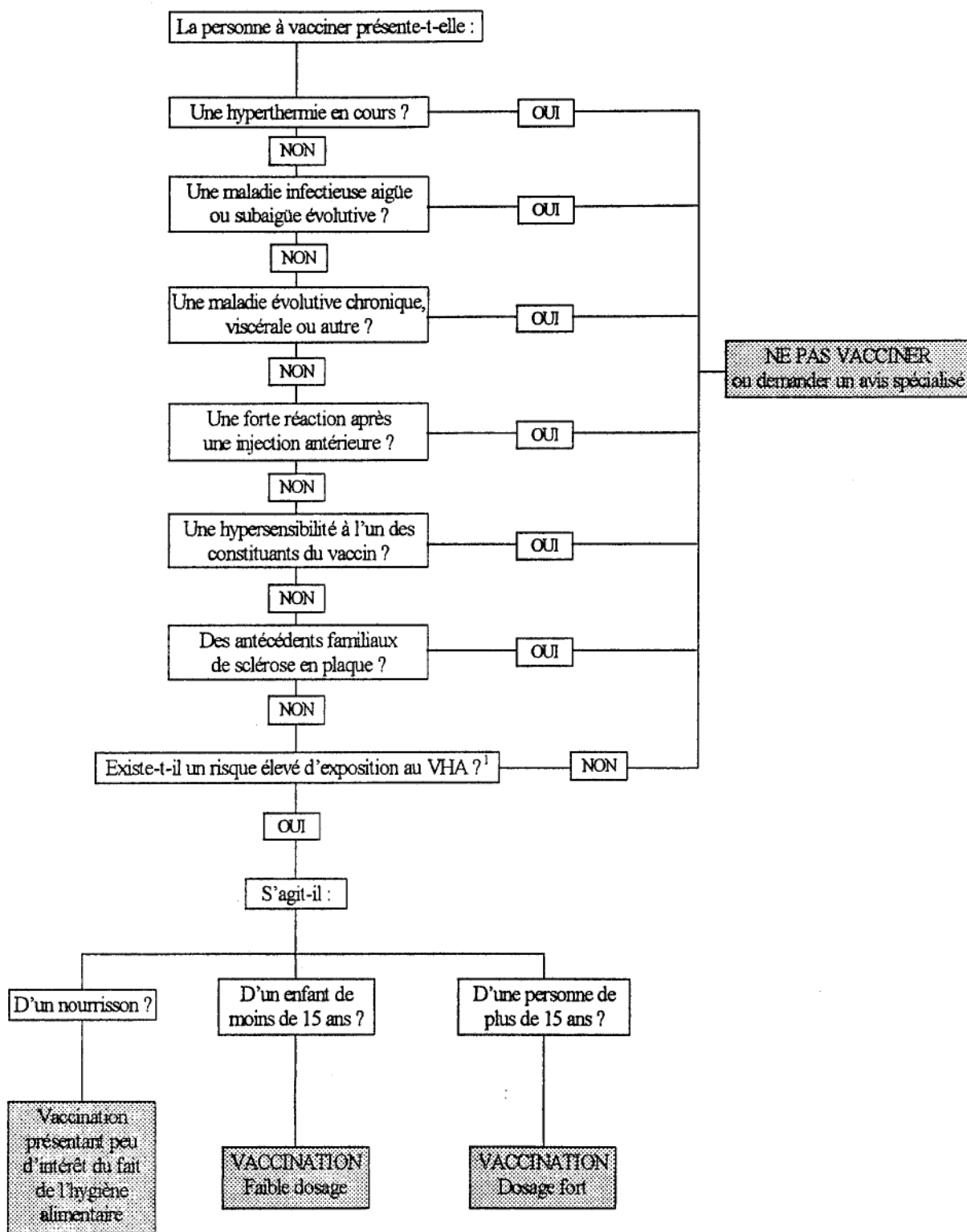
Seulement 5 % de la population adulte du globe serait exempte d'anticorps protecteurs et donc susceptible de contracter ce type d'hépatite. (78) Ces 5 % sont évidemment le reflet de l'évolution qui a eu lieu dans l'hygiène de la population des pays développés depuis la seconde guerre mondiale. Dans les pays en développement, pratiquement 100 % de la population a été en contact avec le virus et présente donc une immunité acquise directement vis à vis du VHA, ce dès le plus jeune âge.

Le risque d'une hépatite A symptomatique, clinique ou fulminante augmente avec l'âge, spécialement chez les personnes de plus de 40 ans (73). Il faut, pour contrôler une épidémie d'hépatite virale A par la vaccination, obtenir une couverture vaccinale de l'ordre de 80 %. (71) La diminution des personnes séropositives au VHA va crescendo dans les pays industrialisés. Toutes ces raisons font que la vaccination sera donc de plus en plus employée dans l'avenir. Ce d'autant plus que les voyages à destination des pays de forte endémie sont en croissance permanente.

Cependant, actuellement, la vaccination doit être pratiquée sans abus, en considérant chaque cas et après la pratique d'une analyse sérologique chez les personnes de plus de 30-35 ans, ou ayant séjourné plus de 1 an dans un pays de forte endémie, et/ou signalant un antécédent évocateur d'hépatite virale.

Les virus des hépatites virales (79)							
Virus	Hépatite A	Hépatite B	Hépatite C	Hépatite D	Hépatite E	Groupe des virus GB	Hépatite G
Famille	Picornavirus	Hépadnavirus	Flavivirus	Viroïde	Calcivirus	Flavivirus	Flavivirus
Génome	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN	ARN	ARN
Modes de transmission majeur	Orofécal	Parentéral	Parentéral	Parentéral	Orofécal	-	-
Chronicité	Non	5 %	60 à 80 %	15 à 20 %	Fréquence inconnue	Fréquence inconnue	Fréquence inconnue
Découverte	1973	1965	1989	1977	1990	1995	1996

## VACCINATION ANTI-HEPATITE A



**EFFETS INDESIRABLES**

douleur, induration au point  
d'injection  
céphalées, nausées, vertiges  
hyperthermie  
myalgies, arthralgies  
asthénie, anorexie

<sup>1</sup> Les situations à risque sont :

- voyage dans une zone de forte endémie  
[Afrique, bassin méditerranéen, Proche  
Orient, Amérique Centrale et du Sud,  
Asie(sauf Japon)]
- sujets en contact avec des personnes  
potentiellement infectées (personnel de  
santé, personne fréquentant des  
collectivités)
- homosexuels, toxicomanes par voie  
intraveineuse
- personnes polytransfusées, porteuses  
d'une pathologie hépatique, hémophiles.

## II-2-2-Bactériens

### II-2-2-1-La coqueluche

La coqueluche est une maladie respiratoire très contagieuse due au bacille de Bordet et Gengou ou *Bordetella Pertussis*. La dissémination se fait par les sécrétions respiratoires des personnes infectées. La maladie survient le plus souvent chez les enfants de moins de un an, avec un maximum de gravité chez ceux de moins de 6 mois.

Après une incubation silencieuse de 8 jours, l'enfant présente des écoulements nasaux, des éternuements, une fièvre généralement peu élevée et une toux sèche. Après 2 semaines, la maladie se développe et le malade a des épisodes d'une toux brève qui se présente souvent sous la forme de quintes. Ces épisodes peuvent durer plus de 2 mois et peuvent causer des vomissements, des états de choc, des périodes d'apnée entraînant parfois des lésions cérébrales par anoxie. La pneumonie est une fréquente complication de la maladie et entraîne des décès. La coqueluche peut aussi provoquer des encéphalopathies, des convulsions...

Le vaccin anticoquelucheux est présenté soit sous forme non associée : le Vaxicoq® (Pasteur-Mérieux s.v.), soit sous forme associée : D.T. Coq® (Mérieux) (+ diphtérie et tétanos), Tétracoq® (Mérieux) et Vaccin DTCP ® (Pasteur) (+ diphtérie, tétanos et poliomyélite), Pentacoq® (Mérieux) et Pent Hibest® (+ diphtérie, tétanos, poliomyélite et hœmophilus).

Le seul vaccin commercialisé actuellement en France est le vaccin à germes entiers. Il s'agit d'une suspension de *Bordetella pertussis* tués, inactivés par la chaleur ou le formol et adsorbés sur hydroxyde d'aluminium. Il est à noter qu'il existe une variation dans la composition des vaccins en fonction des pays, et que la réponse sérologique du patient en dépend grandement. Cette réponse concerne les anticorps anti-PT (pertussis toxine), anti-FHA (hémagglutinine filamenteuse), antiagglutinogènes et anti-pertactine.

Il n'y a pas de réelle corrélation connue entre le taux d'anticorps et la protection clinique. Cependant, les taux d'anticorps anti-PT jugés efficaces sont obtenus dans plus de 90 % des cas après 3 injections et un rappel. Cette efficacité est néanmoins limitée dans le temps et la protection conférée par le vaccin cellulaire décroît assez rapidement.

La couverture vaccinale en France est très élevée puisque plus de 90 % de la population est vaccinée. Le taux de primovaccination anticoquelucheuse atteint 94 %, mais le rappel à 18 mois n'est fait que chez 80 à 85 % des enfants. (80)



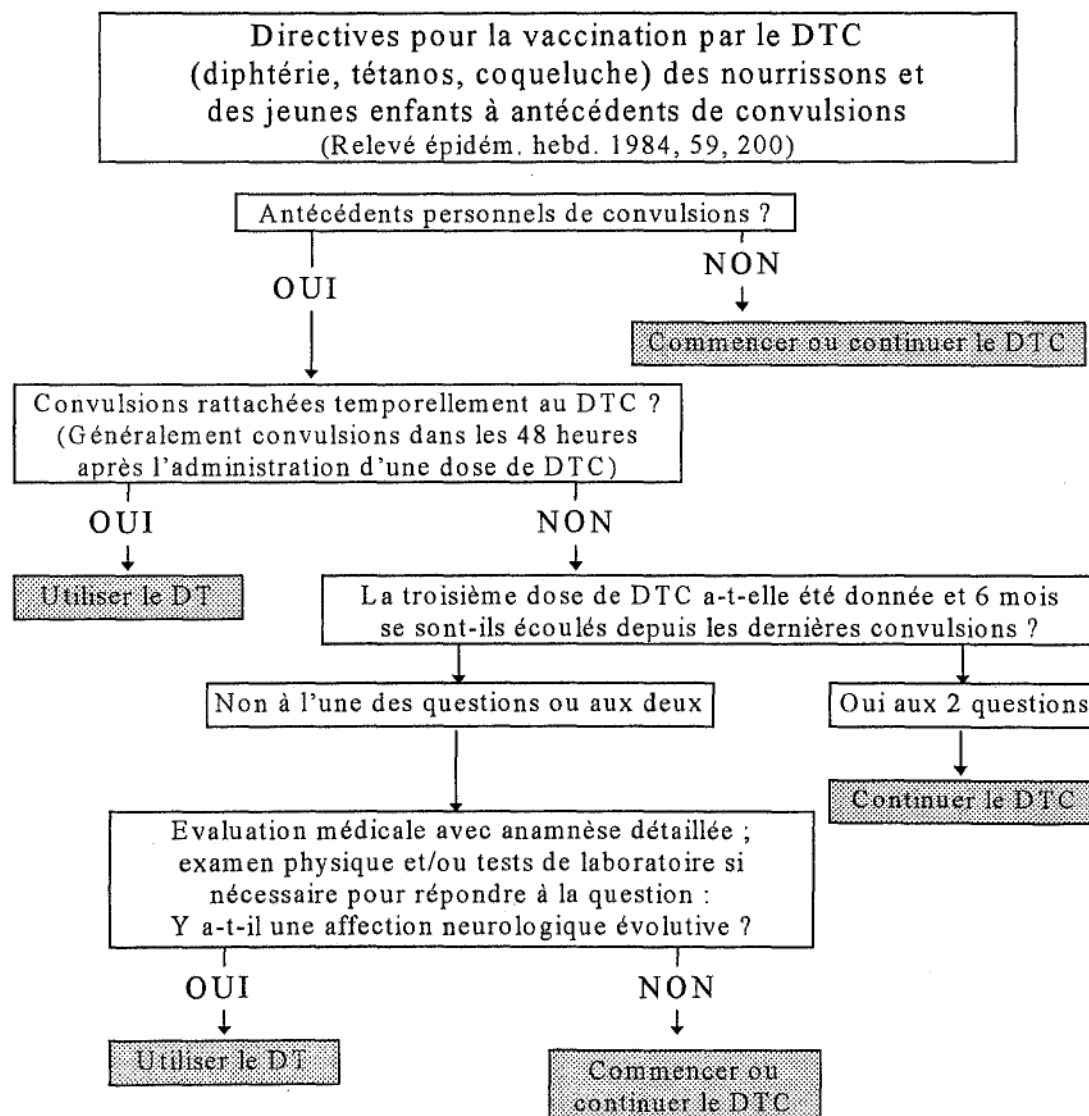
La vaccination anticoquelucheuse n'est pas obligatoire, mais elle est fortement conseillée, surtout pour les jeunes enfants chez qui la maladie peut entraîner des complications sérieuses voire mortelles.

Les contre-indications à la vaccination sont :

- les encéphalopathies évolutives convulsivantes ou non ;
- de fortes réactions à une injection préalable : fièvre supérieure ou égale à 40°C, état de choc, convulsions, cris persistants survenant dans les 48 heures après l'injection ;

- une maladie évolutive ou une infection aiguë, en particulier respiratoire ; la vaccination sera alors différée.

Il conviendra donc d'administrer en prévention un traitement antipyrétique et éventuellement un traitement anticonvulsivant si des antécédents convulsifs non liés au vaccin ou à une encéphalopathie convulsivante ont été décrits.



La vaccination anticoquelucheuse est d'indication rare chez l'adulte. De plus, étant donné le risque d'hyperthermie sévère, pouvant occasionner un accouchement prématuré voire un avortement, la vaccination chez la femme enceinte ne semble guère indiquée.

Les interactions médicamenteuses vis à vis du vaccin monovalent sont celles communes à tous les vaccins inactivés. Les interactions avec les vaccins combinés sont celles dues aux autres composants. Un plus faible taux de réponse est évidemment observé chez les patients sous traitement immunodépresseur. Comme il a été vu plus haut, la combinaison du vaccin anticoquelucheux à d'autres vaccins est largement pratiquée. Elle permet ainsi une parfaite intégration de cette vaccination au calendrier vaccinal de l'enfant. De plus, l'emploi du vaccin peut être fait concomitamment au BCG, au vaccin polio oral, au vaccin ROR, au vaccin méningocoque A + C, au vaccin hépatite B, au vaccin anti-méningocoque (la solution vaccinale sert de solvant aux vaccins lyophilisés). (2)

Le vaccin anticoquelucheux "entier" est considéré actuellement comme le vaccin le plus réactogène des vaccins de l'enfance. Les effets indésirables du vaccin cellulaire sont nombreux.

Dans 30 à 60 % des cas se produisent des réactions locales à type de nodule d'induration douloureux, d'érythèmes et/ou de douleurs dans les heures qui suivent l'injection sous-cutanée ou intramusculaire (les pseudo-abcédations sont exceptionnelles).

Chez 25 à 30 % des sujets, une réaction générale a lieu, dominée par une fièvre égale ou supérieure à 39°C, qui peut s'accompagner de convulsions. (81)

Des accidents graves (même mortels) de type anaphylactique peuvent survenir chez des enfants ayant des antécédents allergiques personnels ou familiaux. Certains auteurs les attribuent au facteur de sensibilisation à l'histamine du bacille de Bordet-Gengou. (2)

Les accidents neurologiques suivant l'administration du vaccin coquelucheux sont ceux les plus redoutés. Il s'agit de :

- convulsions, dues à la fièvre et d'une incidence comprise entre 8 et 14 pour 10000 chez les enfants de 6 à 18 mois d'après l'O.M.S.. Elles justifient la prescription systématique d'antipyrétique après vaccination et pendant 48 heures ;

- états de choc : ils peuvent survenir chez les nourrissons de 3 à 6 mois, 6 à 10 heures après la première injection. L'incidence est de 0,5 à 1 cas pour 10000, avec des antécédents allergiques dans la moitié des cas ;

- syndrome du cri persistant : il peut survenir chez les nourrissons de 3 à 6 mois, 6 à 10 heures après la première injection. Son origine et sa signification

sont inconnues, son incidence oscille entre 0,5 et 6 pour 10000 à 3 pour 100 pour certains auteurs ;

- encéphalopathies : elles surviennent 2 à 3 jours après la vaccination, surtout chez les nourrissons de 2 à 6 mois. Leur incidence varie de 1 à 10 cas pour 1 million de vaccinations, associant des troubles convulsifs et sensoriels avec des séquelles importantes dans 3 % des cas, voire le décès ;

- hypersyrmies : aucun lien avec la vaccination n'a réellement été démontré, mais le vaccin serait réputé comme facteur favorisant. (2)(82)

Il est cependant nécessaire par un rappel, de comparer les complications induites par le vaccin à celles dues à la maladie.

Taux des réactions indésirables consécutives à la vaccination triple D.T.C. comparé aux complications de la coqueluche		
Réactions indésirables	Taux de complications pour 100000 coqueluches	Réactions adverses pour 100000 vaccinations
Lésion cérébrale permanente	600 - 2000 (0,6 % - 2 %)	0,2 - 0,6
Encéphalopathies, encéphalites	90 - 4000 (0,09 % - 4 %)	0,1 - 3,0
Convulsions	600 - 8000 (0,6 % - 8 %)	0,3 - 90
Choc	?	0,5 - 30
Décès	100 - 4000 (0,1 % - 4 %)	0,2

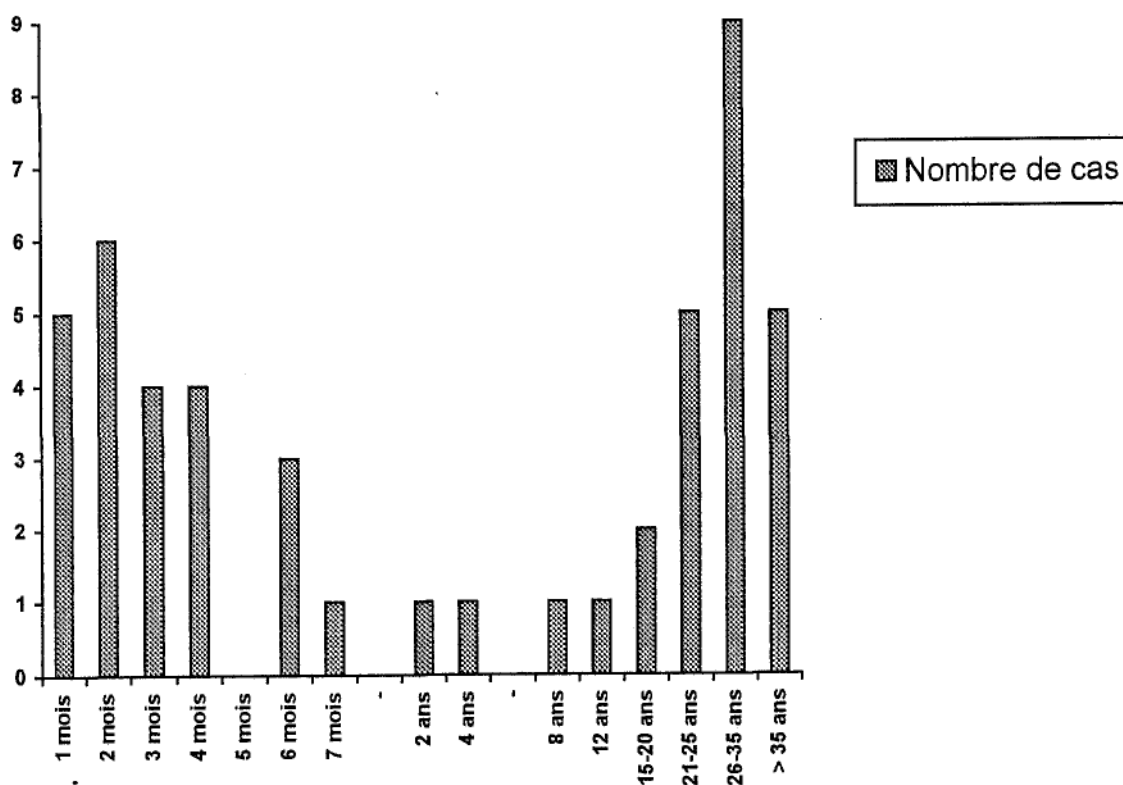
Toutes les formes de vaccin contenant le bacille de *Bordetella* sont adsorbés sur hydroxyde d'aluminium et se présentent sous la forme d'une suspension injectable à agiter avant emploi. L'injection a lieu par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

La conservation se fait entre +2°C et +8°C ; comme tout vaccin adsorbé, la congélation est proscrite.

Le calendrier français recommande le vaccin coquelucheux à germe entier en primo-vaccination pour tous les nourrissons à 2, 3 et 4 mois, couplé aux vaccins DTP et *Hæmophilus*, avec un rappel un an plus tard (à 18 mois). L'intervalle d'un mois entre les 3 injections de la primovaccination ne doit pas être diminué.

Il a été vu plus haut que l'immunité décroît rapidement avec l'âge. Pour cela, un rappel vaccinal devrait être entrepris au début de l'adolescence afin de réactiver l'immunité du sujet. Malheureusement, les effets indésirables du vaccin cellulaire vont croissants avec la multiplication des injections et l'âge. C'est pourquoi le rappel est déconseillé en France.

Cependant, alors que la coqueluche est, dans les pays sans couverture vaccinale, une maladie de la petite enfance, deux pics de fréquence sont observés dans notre pays : un chez le nourrisson, surtout avant 3 mois, l'autre chez les jeunes adultes. Près de la moitié des contaminateurs des nourrissons, chez lesquels l'infection est particulièrement grave, ont plus de 20 ans. Il s'agit d'ailleurs souvent de la mère.



**Répartition de la coqueluche  
en fonction de l'âge des patients**  
(Source : Guide des vaccinations)

Une étude réalisée entre 1993 et 1994 a recensé 560 cas de coqueluche : 65 % sont survenus chez des enfants de moins de 6 mois, 31 % avant 3 mois et les cas contacts, responsables présumés de la contamination, étaient dans 46 % des cas âgés de plus de 20 ans. **(83)**

Néanmoins, il existe un vaccin anticoquelucheux acellulaire qui pour l'instant n'a pas obtenu l'A.M.M. en France. Ce nouveau type de vaccin est nettement mieux toléré que le vaccin entier : les réactions systémiques à type de fièvre et de convulsions ne surviennent que dans 2 à 5 % des cas, la tolérance neurologique est excellente comme la tolérance locale. **(84)** De plus, l'immunogénicité est supérieure ou égale comme l'ont montré deux études faites en Italie et en Suède, comparant le

vaccin acellulaire et le cellulaire, associés tous deux à celui du tétanos et de la diphtérie. La première étude a porté sur 14751 enfants vaccinés à 1, 2 et 6 mois avec un rappel à 12 mois par un vaccin acellulaire contenant 3 antigènes ; l'efficacité du vaccin acellulaire à 17 mois est de 84 % contre 36 % pour le vaccin cellulaire, avec une réponse antigénique supérieure. La deuxième étude a porté sur 9228 enfants chez qui on a testé un vaccin acellulaire soit à 2 composants, soit à 5 composants. Le premier a montré une efficacité de 58 %, le deuxième de 85 %, contre 46 % pour le vaccin entier. (85)(86)

Ces vaccins acellulaires, intégrés au schéma de vaccination japonais depuis 1982, sont produits par des souches mutantes de *Bordetella pertussis*, ou par des bactéries recombinantes. A la suite des épidémies chez les nourrissons et de la chute de l'immunité chez l'adulte, ce type de vaccin est aujourd'hui homologué aux Etats-Unis pour les doses de rappel. La question est actuellement à l'étude dans notre pays, mais gardons à l'esprit les estimations de l'O.M.S. pour 1994 : 40 millions de cas de coqueluche dans le monde avec 360000 décès, dont 5 millions d'enfants atteints d'une broncho-pneumonie, 50000 complications neurologiques durables et un taux de létalité pouvant atteindre 15 % (4 décès pour 10000 cas d'infection dans les pays industrialisés). (16)

### *II-2-2-2-Le choléra*

Le choléra est une toxi-infection intestinale due au vibron cholérique, de contamination interhumaine directe ou indirecte (par l'intermédiaire d'eau ou d'aliments souillés). La gravité de la maladie est liée à la rapidité et à l'intensité de la déshydratation par diarrhée avec un taux de létalité pouvant atteindre 40 %. Dans le monde, 5,5 millions de cas de choléra ont lieu chaque année, avec plus de 120000 décès.

Le vaccin est un vaccin à bactéries entières. C'est une suspension aqueuse de vibrions cholériques de sérotype *Inaba* et *Ogawa*, tués ou non par la chaleur, inactivés par le phénol ou le formol. La protection qu'il confère est très relative, puisqu'à peine 50 % des sujets sont protégés, et ce uniquement contre le biotype classique *Vibriæ cholarae* 01 El Tor. Elle apparaît vers le 6<sup>ème</sup> jour suivant la primo-vaccination et persiste pendant 6 mois.

Depuis 1974, cette vaccination n'est plus recommandée par l'O.M.S., mais les autorités sanitaires de certains pays l'exigent encore à l'entrée dans leur territoire. La vaccination cholérique s'impose surtout lors d'un voyage à l'étranger, dans certains pays d'endémie classique de choléra : l'Asie du Sud-Est, l'Afrique, le Proche-Orient, l'Amérique Latine. Chez l'enfant de moins de 6 mois, la vaccination

n'est pas indispensable du fait de l'hygiène et du mode d'alimentation qui le mettent généralement à l'abri de l'infection.

Les contre-indications sont celles générales aux vaccins inactivés, à savoir :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;
- forte réaction après une injection antérieure.

Chez la femme enceinte se rendant en pays d'endémie, la vaccination peut être faite sans danger. (2)(9)(18)

Les seules interactions avec ce vaccin, en dehors de celles habituelles à toute vaccination, sont la pratique d'une vaccination antiamarile dans les 3 semaines précédentes, le vaccin antipoliomyélite, les vaccins viraux vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole).

Les effets indésirables sont surtout d'ordre local avec inflammation douloureuse au point d'injection, et parfois une hyperthermie. Il est à noter que ces effets augmentent avec la répétition des injections.

Le vaccin commercialisé en France par Pasteur Mérieux Conaught, Vaccin cholérique Pasteur®, se présente sous la forme d'une suspension à agiter au moment de l'injection. Il doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C et ne doit pas être congelé. La primo-vaccination est théoriquement assurée par une injection sous-cutanée ou intra-musculaire de 0,25 ml chez l'enfant de moins de 10 ans, de 0,5 ml au delà de cet âge. Mais certains pays exigent encore une immunisation primaire avec 2 doses espacées de 4 semaines. Un rappel est nécessaire tous les 6 mois.

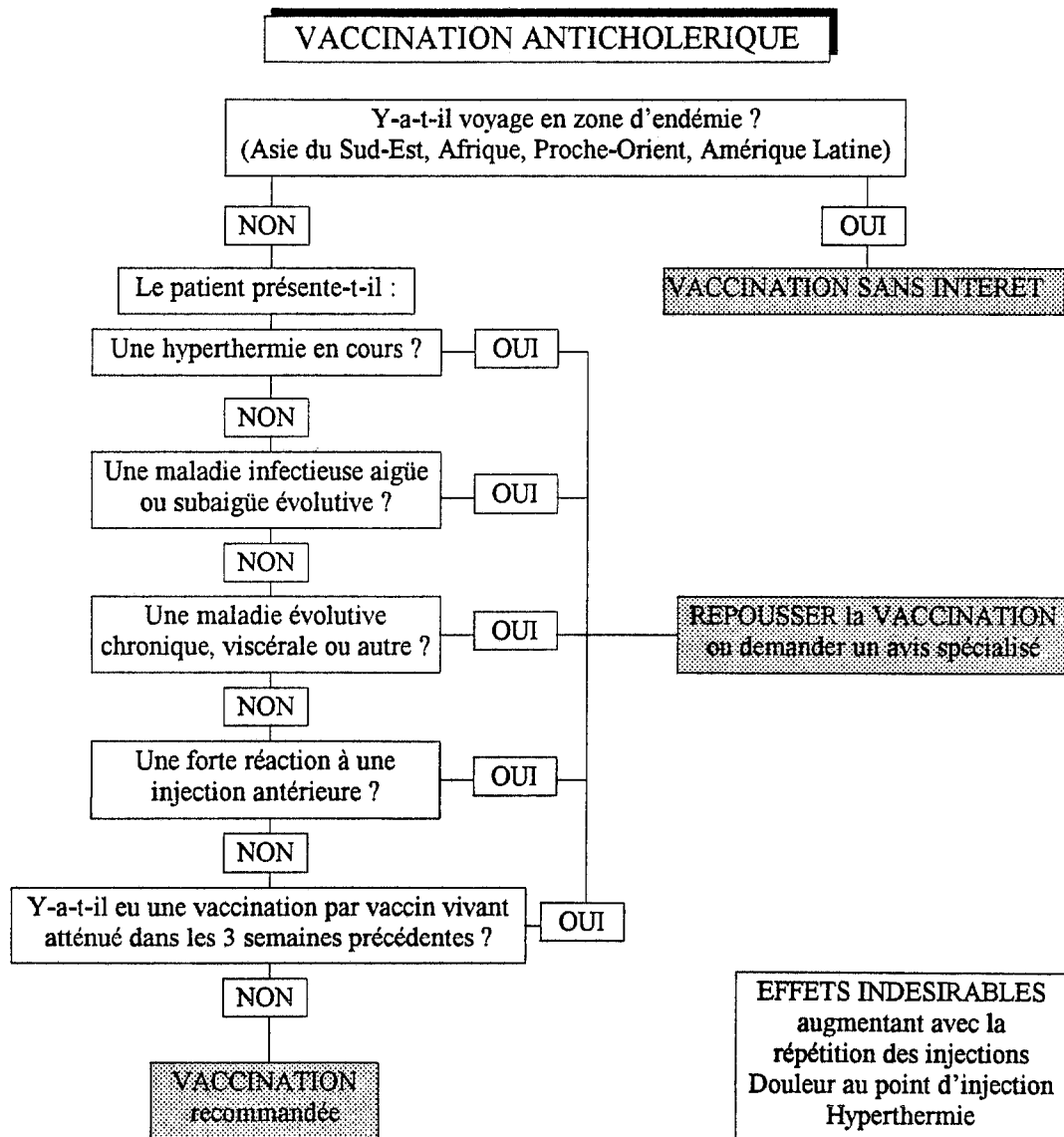
Aux vues de la faible efficacité du vaccin et des observations de l'O.M.S., la vaccination anticholérique ne semble guère être une vaccination majeure du voyageur. Cependant, de nouveaux sérotypes de *V. cholerae* étant apparus récemment, la recherche de vaccin plus efficace a été relancée. Ainsi, dans plusieurs pays de nouveaux vaccins sont à l'étude, voire même déjà commercialisés.

Ainsi, en Suède existe un vaccin oral qui protège contre le biotype classique *V. cholerae* 01 El Tor qui est apparu au milieu des années 60. Ce vaccin associe aux bactéries entières inactivées des antigènes apparantés à la toxine B purifiée et une solution tampon atténuant les effets du suc gastrique. L'efficacité est de 85 % dans les 6 mois suivant la vaccination. Après 3 ans, le niveau de protection reste à 72 % chez la population générale alors qu'il tombe à 0 chez les moins de 5 ans.

Un autre vaccin par voie orale est aussi disponible en Suisse. Il s'agit d'un vaccin recombinant vivant unidose produit par suppression de gènes codant pour les protéines de toxines.

L'apparition de la souche *V. cholerae* de type 0139 à la fin de 1992 au Bangladesh et en Inde, suivie d'une rapide propagation dans toute cette région de l'Asie, a amené à l'étude de nouvelles combinaisons vaccinales. Un vaccin bivalent à base de cellules entières tuées, préparé selon la même méthode que le vaccin suédois, est à l'essai. La technique de recombinaison a permis aussi de produire un vaccin bivalent contre les souches 01 et 0139 qui est actuellement testé.

La réapparition de cas de choléra en Europe orientale et même en Italie entre les années 1993 et 1994, nous rappelle que cet antique fléau reste une menace, et non plus seulement pour les pays en développement.



**EFFETS INDESIRABLES**  
augmentant avec la répétition  
des injections  
douleur au point d'injection  
hyperthermie



### *II-2-2-3-La leptospirose*

La leptospirose est une zoonose due à un spirochète *Leptospira*, transmise à l'homme par contact cutané ou muqueux avec des eaux souillées par les urines des animaux infectés (rats = *Leptospira ictéro-hemorrhagiæ*, rongeurs sauvages = *Leptospira grippo-typhosa*, porcs = *Leptospira pomona*, chiens = *Leptospira canicola*).

La durée moyenne d'incubation est de 10 jours et la maladie peut durer de quelques jours à 3 semaines. Le sérotype *ictéro-hémorrhagiæ*, responsable de la majorité (60 %) des formes les plus graves représente 30% des cas de leptospirose. La létalité peut atteindre 20 % chez les patients ayant une atteinte hépato-rénale sévère.

La leptospirose est une pathologie peu fréquente en France métropolitaine, un peu plus dans les D.O.M. (respectivement 300 et 500 cas en 1994), et le plus souvent associée à des activités de loisirs (baignade en eau douce, pêche, contact avec des animaux domestiques).

Le vaccin disponible actuellement en France, Vaccin Leptospires ictérohémorrhagiæ Pasteur®, est un vaccin contenant une émulsion de *Leptospires ictéro-hémorrhagiæ* inactivés par le formol, et purifiée. Une séroconversion est obtenue chez 92 à 95 % des personnes, apparaissant environ 15 jours après la 2<sup>ème</sup> injection et persistant 2 ans après le rappel. Le genre leptospire comprend 23 sérogroupes, 200 sérotypes et leur spécificité immunologique est très étroite. Les sujets immunisés ne sont donc protégés que contre le type microbien entrant dans la composition du vaccin.

La vaccination est particulièrement indiquée chez les sujets exposés professionnellement : égouttiers, gardes-pêche, gardes-chasse, gardes-forestiers, travailleurs des rizières, employés des voiries, employés des piscicultures, vétérinaires, bouchers, etc... Elle peut être proposée à toute personne en contact avec des eaux ou des animaux potentiellement contaminés : aux pêcheurs, baigneurs en rivière, véliplanchistes sur étang, etc...

Les contre-indications sont celles générales aux vaccins inactivés, à savoir :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- forte réaction après une injection antérieure ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres.

Il sera prudent de différer la vaccination chez la femme enceinte, le vaccin pouvant entraîner une hyperthermie, cause potentielle d'avortement ou d'accouchement prématuré.

Les effets indésirables quand ils ont lieu (10 % des cas), se traduisent par une forte réaction locale d'hypersensibilité, parfois accompagnée de fièvre. Leur fréquence augmente avec la répétition des injections.

Le vaccin est une suspension injectable dont la conservation a lieu entre +2°C et +8°C. L'injection se fait par voie sous-cutanée. Le schéma de primo-vaccination comprend deux premières injections de 1 ml espacées de 15 jours, puis une injection de rappel après 4 à 6 mois, puis tous les 2 ans.

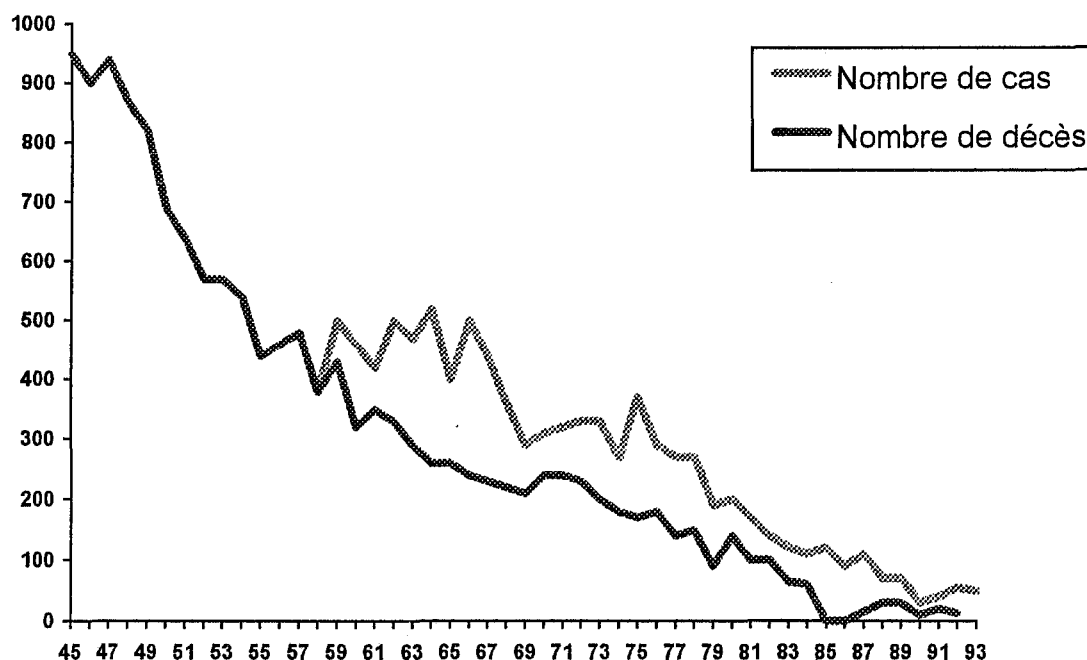
## **II-2-3-Les vaccins à fractions protéiques**

### ***II-2-3-1-Anatoxines purifiées***

#### **II-2-3-1-1-Le tétanos**

Le tétanos est une toxi-infection provoquée par un bacille anaérobie strict, *Clostridium tétani* (ou bacille de Nicolaïer) qui attaque le système nerveux central. Les principaux symptômes de la maladie sont des contractures musculaires généralisées, qui en dépit des progrès de la réanimation, sont la cause de 25 % de décès par cette affection.

Cette maladie affecte particulièrement les nouveau-nés qui sont infectés au moment de la naissance, ou bien par traitement coutumier de la plaie ombilicale. En France, on comptait encore environ 1000 décès par tétanos en 1945. En 1975, 369 cas avec 171 décès étaient notifiés, alors que l'année 1992 a vu 55 cas dont 13 décès. Ces 2 derniers chiffres reflètent le taux de morbidité actuel de cette infection dans notre pays, principalement due à la contamination des blessures par les spores tétaniques présentes dans le sol.



**Evolution du tétanos en France (1945-1993) (6)**

Le vaccin antitétanique est produit en traitant une préparation de toxine par le formol et la chaleur, qui la transforme en anatoxine immunogène. Après purification, l'anatoxine est adsorbée sur hydroxyde d'aluminium pour renforcer le pouvoir antigénique.

Le vaccin antitétanique est le plus souvent donné sous forme combinée, mais il existe aussi des formes simples le plus souvent prescrites lors de la primo-vaccination de l'adulte. Les vaccins disponibles en France sont :

- vaccins simples adsorbés : Tétavax®, Vaccin Tétanique Pasteur® ;
- vaccins associés non adsorbés : DT Bis®, TP Pasteur®, T Polio®, DT Polio®, DTP Pasteur® ;
- vaccins associés adsorbés : DT Vax®, DT Coq®, DTCP Pasteur®, Tétracoq®, Pentacoq®, Pent-Hibest®, Tetagrip®.

La séroconversion atteint quasiment 100 % après la 2<sup>ème</sup> injection, la durée de l'immunité étant pour sa part évaluée à 10 ans (95 % des sujets vaccinés depuis 5 ans étaient porteurs d'antitoxines à des taux protecteurs, 91 % après 10 ans et seulement 60 % après 15 ans). (6)

La loi du 24 Novembre 1940 instaure l'obligation de la vaccination antitétanique pour les enfants de moins de 18 mois. Obligation est aussi faite aux militaires ainsi qu'aux personnels visés par l'article L.10. du Code de la Santé

Publique, c'est à dire toute personne qui exerce une activité professionnelle exposant à un risque de contamination.

La prévention du tétanos doit bien sûr aussi être conseillée à la totalité de la population.

Il n'existe pas de contre-indication particulière à la vaccination antitétanique, seules les contre-indications générales sont de rigueur :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- forte réaction après une injection antérieure ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres.

Chez la femme enceinte, la vaccination ou le rappel antitétanique sont plus que recommandés. En effet, devant le risque de tétanos néonatal, pratiquement disparu dans la plupart des pays développés mais néanmoins latent, la vaccination est d'autant plus nécessaire qu'elle est inoffensive pour le fœtus. Bien au contraire, le nouveau-né sera protégé grâce aux anticorps que sa mère lui aura transmis pendant les 5 premières semaines de sa vie.

Cependant, le vaccin administré doit être fortement antigénique, le rappel ou la première dose vaccinale étant administrés le plus tôt possible pendant la grossesse (dès le 4<sup>ème</sup> mois et au plus tard 1 mois avant la date prévue de l'accouchement pour le rappel). Un intervalle de 4 semaines doit séparer la première et la deuxième dose, cette dernière devant être administrée 15 jours avant la date prévue de l'accouchement sous peine de non protection du nouveau-né. (2)(87)

Bien qu'amenant des taux inférieurs de séroconversion, la vaccination antitétanique peut être pratiquée sans précaution particulière chez les personnes en état d'immunodépression (personnes soumises à un traitement immunodépresseur, patients ayant une maladie de Hodgkin, personnes atteintes d'une infection à V.I.H., etc...) (2)

Comme il a été vu plus haut, le vaccin antitétanique peut être associé à d'autres vaccins, voire même à tous. Il peut de plus servir de solvant aux vaccins lyophilisés.

Seuls les produits immunodépresseurs seront contre-indiqués au moment de la vaccination, puisqu'induisant un plus faible taux de la réponse immunitaire.

Les effets indésirables quant à eux sont peu fréquents et généralement bénins. Il s'agit généralement de réactions locales type douleur ou érythème au point d'injection cédant en 24 à 48 heures, de nodule indolore (5 à 10 % des cas)

persistant plusieurs semaines, exceptionnellement d'abcès aseptiques spontanément curables.

Une fièvre modérée peut apparaître dans les 24 à 48 heures suivant la vaccination.

Des réactions allergiques, exceptionnelles, ont été observées après vaccination chez les sujets hyperimmunisés, qui peuvent alors présenter des réactions locales importantes, type phénomène d'Arthus, persistant pendant quelques jours.

Le vaccin antitétanique est présenté sous la forme d'une solution injectable, à administrer par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Sa conservation a lieu entre +2°C et +8°C. Il ne doit pas être congelé.

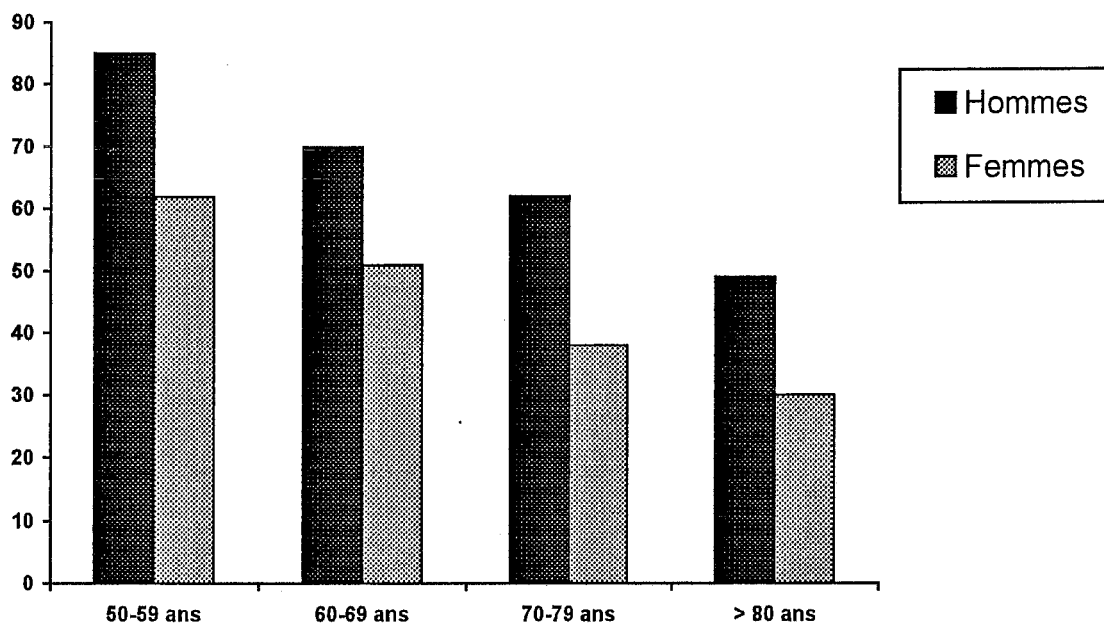
La vaccination chez le nouveau-né se fait généralement de façon associée, par le Tetracoq® ou le Pentacoq®. La primo-vaccination est donc débutée dès le 2<sup>ème</sup> mois, puis deux autres injections suivront à un mois d'intervalle. Un rappel est fait un an après, soit à 16 mois, puis à 6 et 11 ans et entre 16 et 18 ans. Ensuite, un rappel tous les 10 ans est à respecter. La primo-vaccination de l'adulte se fait de la même façon que chez le nourrisson.

#### Schéma de vaccination antitétanique

A partir de 2 mois	à 3 mois	à 4 mois	16-18 mois
1 <sup>ère</sup> injection	2 <sup>ème</sup> injection	3 <sup>ème</sup> injection	1 <sup>er</sup> rappel

6 ans	11-13 ans	16-18 ans	Puis
2 <sup>ème</sup> rappel	3 <sup>ème</sup> rappel	4 <sup>ème</sup> rappel	Tous les 10 ans

La couverture vaccinale en France chez les enfants de 2 ans est supérieure à 90 %, le suivi vaccinal étant généralement bien réalisé, les taux de rappel restant supérieurs eux aussi à 90 % à 6, 11 et 15 ans. Cependant, avec l'âge et le sexe, une baisse de la protection apparaît. C'est chez la femme que la couverture vaccinale est la moins bonne. Il est estimé que 10 millions d'adultes n'auraient jamais été vaccinés contre le tétanos. (6) Il faut savoir que 90 % des cas de tétanos en France ont lieu parmi la population de plus de 65 ans, dont 67 % sont des femmes. (2)(88)(89)(90)



**Pourcentage de la population vaccinée  
contre le tétanos en 1989 <sup>(91)</sup>**

Dans tous les cas, un bilan de l'état vaccinal antitétanique est à faire chez toute personne s'étant blessée.

Pour éviter le problème de l'inobservance quant aux rappels de la vaccination (antitétanique en particulier, mais aussi générale à terme), des recherches sont en cours pour mettre au point un vaccin unidose.

Une méthode basée sur la délivrance pulsée de l'anatoxine tétanique microencapsulée est à l'étude. Elle permettrait d'avoir un effet rebond vis à vis de l'immunité en délivrant des doses de rappel.

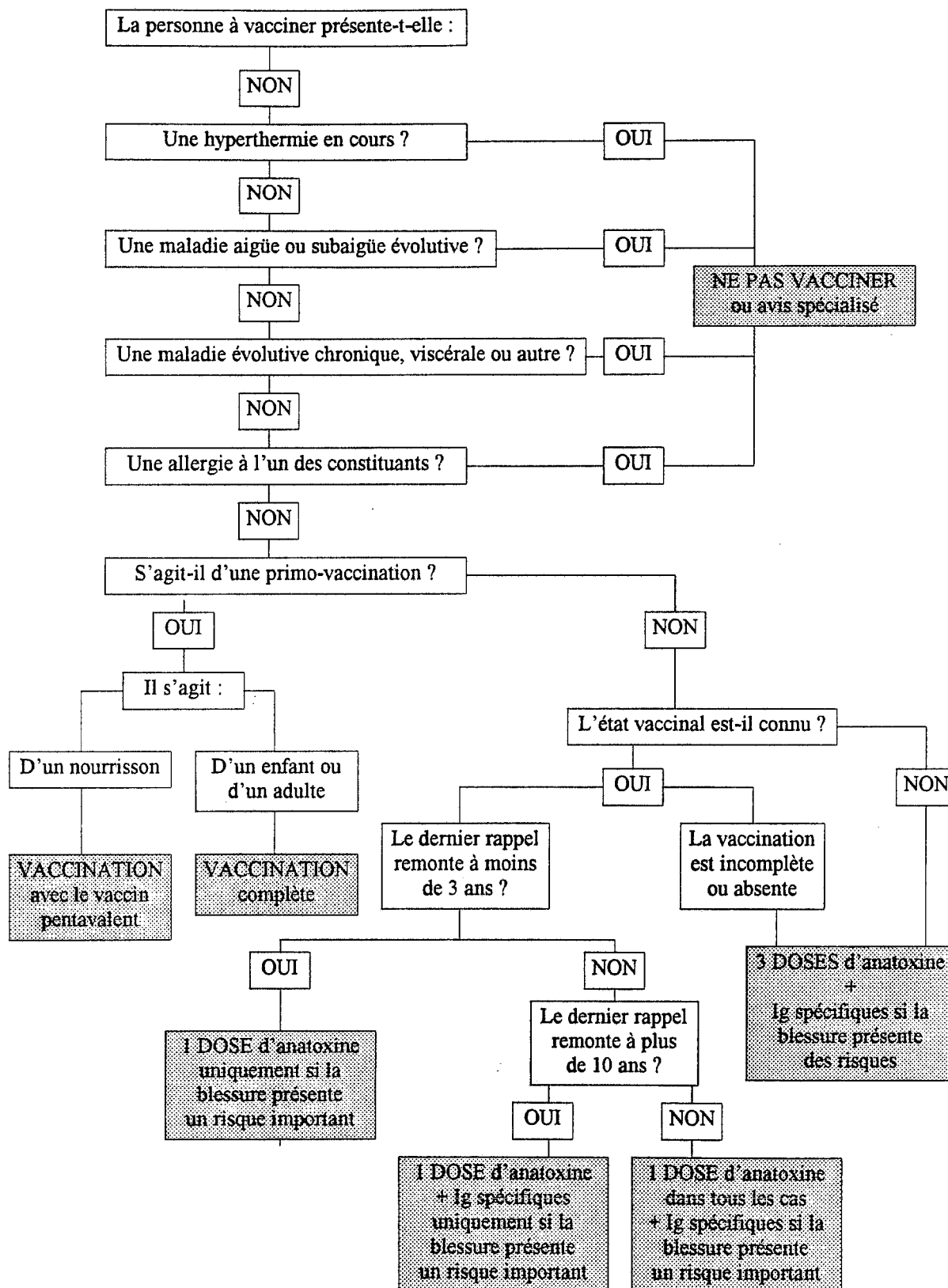
Une autre voie est celle utilisant une bactérie vivante atténuée, *Salmonella typhi*, comme vecteur d'un fragment non toxique mais protecteur du gène de l'anatoxine tétanique.

Des essais ont aussi lieu quant à l'utilisation d'autres adjuvants, activateurs plus puissants de l'immunité, tels le phosphate de calcium ou le polyphosphazène.

**(16)**

Des formes orales seraient aussi d'une grande utilité, permettant ainsi une vaccination plus aisée de la population des pays en développement, notamment des femmes et des nourrissons. Bien que plus de 80 % des enfants du monde entier soient vaccinés, le tétanos néonatal tue encore plus de 450000 nouveaux-nés chaque année (du fait de la non protection contre la maladie par défaut d'anticorps maternels), ainsi que 30000 à 60000 mères. **(16)**

## VACCINATION ANTITETANIQUE



**EFFETS INDESIRABLES**

douleur, érythème au point  
d'injection

nodule indolore

fièvre modérée

allergie



## II-2-3-1-2-La diphtérie

La diphtérie est une maladie infectieuse provoquée par une bactérie, *Corynebacterium diphtheriae*, qui se transmet par la toux ou les éternuements ou par contact avec les infections cutanées. Elle peut aussi toucher les amygdales, les voies respiratoires supérieures et le cœur. Bien que l'on puisse soigner la maladie au moyen de l'antitoxine diphtérique et des antibiotiques, jusqu'à 10 % des cas sont mortels même lors d'un traitement approprié. La maladie peut entraîner de sérieuses complications, et affecter le cœur (myocardite) et le système nerveux central si la toxine diphtérique se répand dans les organes.

Le vaccin antidiphtérique est un vaccin à anatoxine. Celle-ci est obtenue en traitant une préparation de toxine par le formol et la chaleur qui la rendent immunogène tout en lui retirant son pouvoir de toxicité. L'immunogénicité est accrue par l'adjonction d'un adjuvant, l'hydroxyde d'aluminium.

En France, il n'existe pas de vaccin antidiphtérique monovalent. Le vaccin est toujours associé et l'on distingue 2 catégories en fonction de la concentration en anatoxine :

- concentration dite "normale" : DT Vax®, DT Coq®, DTCP Pasteur®, Tétracoq®, DT Polio®, DTP Pasteur®, Pentacoq®, Pent-Hibest® ;

- concentration dite "faible" : DT Bis®.

L'immunité conférée par le vaccin est efficace dès la deuxième et persiste au moins 5 ans après le rappel. Le taux de séroconversion dépasse les 95 %.

Bien que la couverture vaccinale soit très bonne dans notre pays pour ce qui est des enfants (95 % de sujets vaccinés), celle-ci est plus qu'insuffisante chez les adultes puisque seulement 46 % de la tranche d'âge 40-60 ans est vaccinée, alors que ce taux tombe à 33 % chez les plus de 60 ans, ce avec une disparité homme/femme.

En France, la vaccination contre la diphtérie est obligatoire depuis 1966, pour les enfants avant l'âge de 18 mois. L'article L. 10 du Code de la Santé Publique la rend aussi obligatoire pour toute personne qui exerce une activité professionnelle exposant à un risque de contamination.

Cette vaccination était aussi effectuée jusqu'à présent par le service de santé des armées au moment de l'incorporation lors du service national. C'est pourquoi la couverture vaccinale est sensiblement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Le futur "Rendez-Vous Citoyen" qui concernera aussi bien les hommes que les femmes, permettra sans doute une rectification de ce phénomène.

Le rappel ou la primo-vaccination sont fortement recommandés aux voyageurs se rendant dans les zones de forte endémie.

Comme tous les vaccins à anatoxine, il n'existe pas de contre-indication absolue. Les seules contre-indications sont celles habituelles, à savoir :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- forte réaction après une injection antérieure ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres.

La vaccination antidiphthérique pouvant amener des réactions d'hyperthermie, elle sera déconseillée chez la femme enceinte, exception faite aux cas d'urgence et d'épidémie. **(2)(18)**

La vaccination peut être effectuée chez les sujets immunodéprimés, sauf contre-indication particulière.

Il n'existe pas d'interaction négative du vaccin antidiphthérique avec les autres vaccins. La constance de l'association au vaccin antitétanique permet même de renforcer l'immunité induite par cette double vaccination.

Les effets indésirables consécutifs à la vaccination antidiphthérique sont :

- locaux : douleurs au point d'injection, nodule indolore pouvant persister pendant plusieurs semaines, abcès aseptique exceptionnel et spontanément curable, érythèmes pendant 1 à 2 jours ;

- généraux : céphalée, hyperthermie  $\leq 38^{\circ}\text{C}$  pendant 12 à 48 heures, réactions allergiques rares. Ces allergies se manifestent généralement par des réactions inflammatoires locales, une hyperthermie prononcée, des crises d'asthmes, un urticaire, voire un œdème de Quincke. Ces réactions s'observent surtout chez l'adulte, en rapport avec une sensibilisation antérieure. **(2)** Une dose plus faible d'anatoxine pourra en partie palier ces effets lors de l'administration des doses de rappel. De très rares accidents rénaux ont été notifiés.

Le vaccin doit être conservé à une température comprise entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ . L'injection se fait par voie sous-cutanée ou par voie intra-musculaire. Le protocole vaccinal est de 3 injections d'un vaccin combiné, à un mois d'intervalle (avec une tolérance de 3 mois entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup>, et de 6 mois entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup>), suivies par un rappel 1 à 2 ans après, puis tous les 5 ans c'est à dire à 6 ans, à 11 ans et entre 16 et 18 ans.

Chez l'adulte, la primo-vaccination ainsi que les rappels (tous les 5 ans) se font avec une anatoxine de concentration plus faible, ce afin d'éviter les réactions d'hypersensibilité décrites plus haut.

Schéma de vaccination antitdiphthérique			
---	--	--	--

A partir de 2 mois	à 3 mois	à 4 mois	16-18 mois
1 <sup>ère</sup> injection	2 <sup>ème</sup> injection	3 <sup>ème</sup> injection	1 <sup>er</sup> rappel

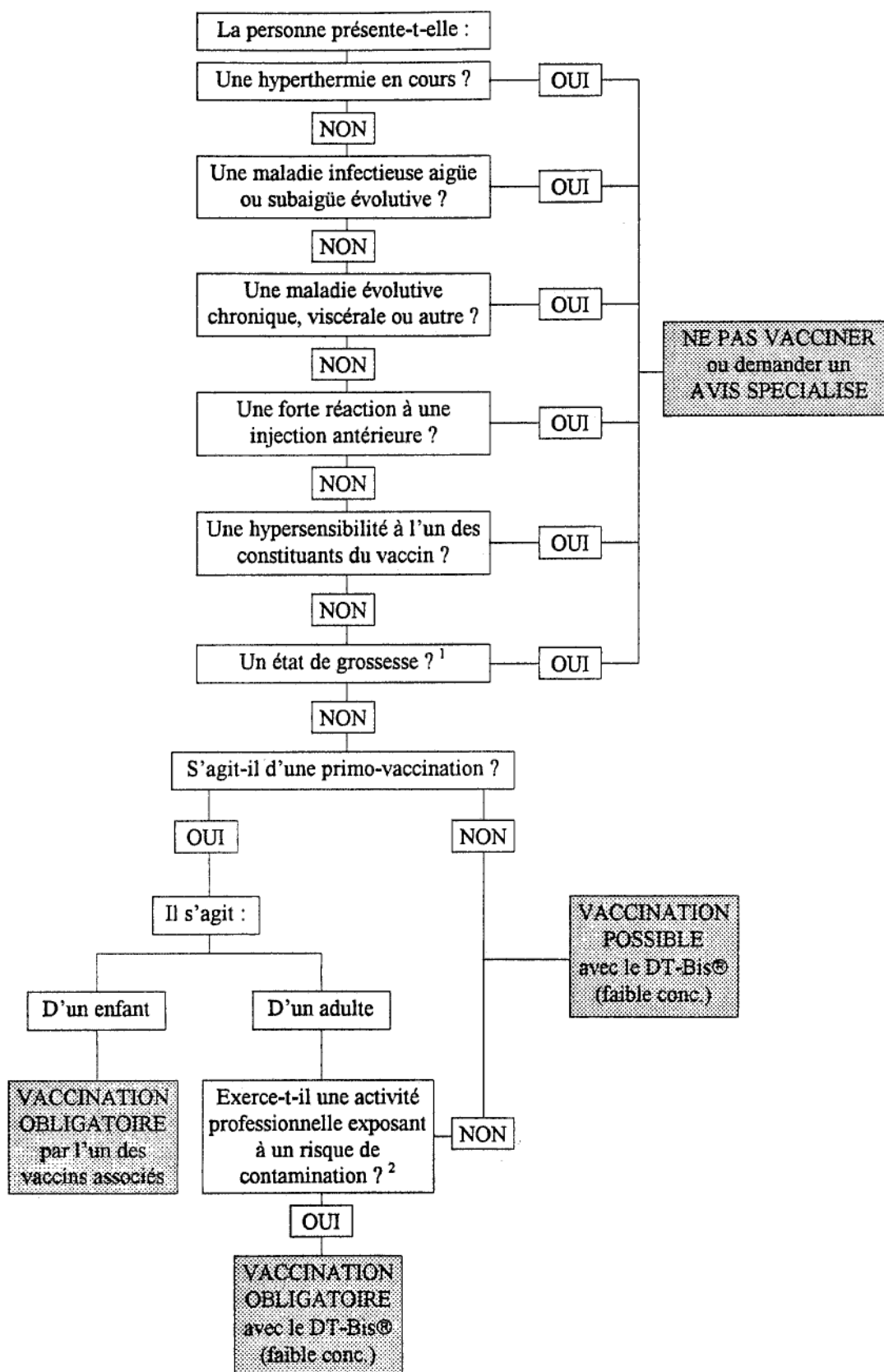
6 ans	11-13 ans	16-18 ans	Puis
2 <sup>ème</sup> rappel	3 <sup>ème</sup> rappel	4 <sup>ème</sup> rappel	Tous les 5 ans*

(\*vaccin faiblement concentré en anatoxine diphtérique)

Alors que l'on croyait la diphtérie pratiquement éliminée de l'Europe (moins de 1 % des cas mondiaux : 600/98000), la situation s'est totalement inversée puisqu'en 1994, notre continent recensait près de 90 % de tous les cas notifiés. En effet, du fait des carences sanitaires consécutives à l'effondrement du bloc soviétique, les pays de l'Europe de l'Est, notamment la Fédération de Russie, l'Ukraine et les autres nouveaux Etats indépendants, ont vu une flambée de cette maladie sur leur territoire ( 48000 cas en 1993, 51000 en 1995).

Les rapports actuels indiquent que l'épidémie se répand dans d'autres pays européens, à savoir l'Allemagne, la Bulgarie, la Norvège et la Pologne. D'autres pays sont également exposés à une importation de la maladie puisqu'entre 20 et 60 % des adultes de plus de 25 ans en Europe occidentale et en Amérique du Nord sont exposés à un risque élevé en raison de faibles niveaux d'immunité. (16) Aucun cas n'a été déclaré en France depuis 1987, mais la vigilance reste de mise.

## VACCINATION ANTIDIPHTERIQUE



**EFFETS INDESIRABLES**

douleur, érythème, au point  
d'injection  
abcès aseptique  
hyperthermie  
céphalées  
allergie

<sup>1</sup> La vaccination pouvant entraîner des réactions d'hyperthermie, elle sera déconseillée chez la femme enceinte.

<sup>2</sup> Il s'agit notamment des personnes travaillant dans les laboratoires d'analyse médicale.

## II-2-3-2-Polyosides

### II-2-3-2-1-Les pneumocoques

En France, environ 450000 personnes contractent chaque année une infection à pneumocoque. Provoquant des bronchites ou des otites (200000 cas) dans la majorité des cas, chez plus d'un quart des sujets le problème est plus sérieux, puisqu'il s'agit d'affections plus sévères, type pneumonie (45000 cas), méningite (2000 cas).

Dans les 120000 cas d'infections sévères, la mortalité atteint les 10 % quels que soient les moyens de traitement mis en œuvre, soit entre 9000 et 12000 décès annuels. (92)

La virulence de *Streptococcus pneumoniae* est liée à sa capsule de nature polysaccharidique. Il existe 84 sérotypes capsulaires de pneumocoque, chacun entraînant la formation d'anticorps spécifiques.

Le vaccin commercialisé par PMsv, Pneumo 23®, est préparé à partir d'antigènes pneumococciques purifiés. Il contient des fragments polysaccharidiques de 23 sérotypes de pneumocoques (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) à l'origine de 90 % des infections à *S. pneumoniae*, notamment pulmonaires.

L'efficacité est de l'ordre de 60 % chez les personnes immunocompétentes. Elle dépend fortement de l'âge, puisque le taux de protection chez les personnes vaccinées avant 55 ans est respectivement de 93 %, 89 % et 85 %, 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. (2)(93)

Seulement 0,5 % de la population française est vaccinée.

La séroconversion a lieu entre le 10<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jours après l'injection, et persiste durant 5 ans.

Les recommandations françaises actuelles du vaccin antipneumocoque sont :

- sujets splenectomisés, drépanocytaires (quelqu'en soit le type) ;
- sujets présentant un syndrome néphrotique ;
- personnes immunodéprimées (acquise ou thérapeutique) ;
- sujets présentant une brèche ostéo-méningée ;
- sujets fréquemment hospitalisés, surtout avec terrain alcool-tabagique ou insuffisance respiratoire. (6)

Les recommandations de l'OMS et du CDC sont plus exhaustives. Elles prennent en compte :

- les adultes immunocompétents exposés à un risque accru de maladie pneumologique, soit en raison d'une infection chronique (maladie cardiovasculaire ou pulmonaire, diabète sucré, alcoolisme, cirrhose, brèche ostéo-méningée), soit du fait de leur âge (65 ans et plus) ;
- les immunodéficients exposés par dysfonctionnement splénique ou asplénie ou en raison d'une immunodépression quelle qu'en soit sa nature ;
- les adultes (asymptomatiques et symptomatiques) et enfants infectés par le VIH ;
- les enfants exposés à un risque accru de pneumococcie du fait d'une maladie chronique ;
- certains groupes de personnes vivant dans un environnement ou ayant des conditions sociales les exposant à un risque accru de maladie pneumococcique.

Les contre-indications à la vaccination antipneumococcique sont :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- forte réaction après une injection antérieure ;
- un délai minimum de 3 ans doit être respecté entre 2 injections de vaccin, du fait de la fréquence des réactions locales et générales lors de la réinoculation.

Les précautions d'emploi concernent :

- la femme enceinte. Si les effets sur le développement du fœtus ne sont pas connus, il ne semble pas indispensable de vacciner, hormis pour indication exceptionnelle, la femme en âge de procréer pour laquelle l'incidence des pneumococcies est faible ;
- les patients devant subir une splénectomie. La vaccination devra être faite avant l'intervention ;
- les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère ;
- les enfants de moins de 2 ans chez lesquels l'efficacité vaccinale est aléatoire du fait qu'il s'agit d'un vaccin polysaccharidique, thymo-indépendant.

Les effets indésirables sont généralement bénins. Ils concernent moins de 5 % des sujets vaccinés. Il s'agit de rougeurs et douleurs locales avec induration au point d'injection (50 % des cas), de fièvre modérée  $\leq 38^{\circ}\text{C}$  (10 % des cas), disparaissant après 1 à 2 jours. De rares cas de gêne fonctionnelle, de réactions générales mineures (asthénie, fébricule, frissons, céphalées) ne dépassant pas 24 heures ont été signalés. Encore plus rares (5 cas sur 1 million), des réactions d'hypersensibilité. La revaccination trop rapprochée peut entraîner des réactions générales et locales importantes, de type phénomène d'Arthus.

En dehors des traitements immunodépresseurs qui diminuent l'efficacité de la vaccination, le vaccin antipneumococcique peut être administré en même temps que le vaccin antitétanique ou antigrippale. L'injection devra avoir lieu en deux sites distincts.

Du fait du risque des complications pulmonaires à pneumocoque chez les personnes âgées lors d'un épisode grippal, la double vaccination contre la grippe et l'infection à pneumocoque est d'un bénéfice certain. Rappelons que 10 % des patients atteints d'une pneumococcie décèdent quelle que soit la thérapeutique administrée, et avec une incidence croissant avec l'âge. 29 à 41 % des décès liés à cette infection surviennent chez les 50-69 ans, et 54 à 61 % chez les personnes âgées de plus de 70 ans. (2) De plus, des études ont démontré la faible augmentation des effets indésirables toujours bénins, en regard de l'administration d'un seul des deux vaccins. (94)

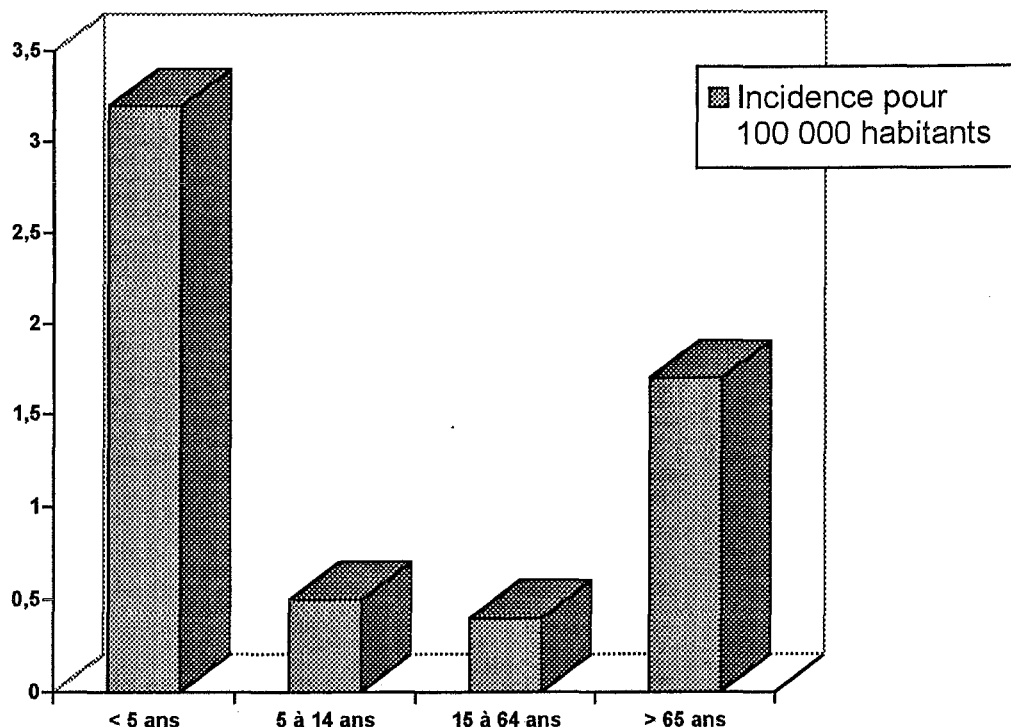
Or dans notre pays, si les campagnes de vaccination antigrippale ont permis la délivrance de 8 millions de doses en 1995, seulement 80000 doses de vaccin antipneumococcique ont été délivrées. Cela est certainement lié au fait que les organismes de santé public prennent en charge le vaccin antigrippal, alors que le coût du vaccin antipneumococcique reste à la charge de l'assuré. De plus, les patients sont peu conscients du problème car cette vaccination ne bénéficie pas des mêmes campagnes de sensibilisation aussi bien de la part des médecins que de la part des média.

Le vaccin est une solution injectable, à administrer par voie sous-cutanée ou intra-musculaire et toujours en un site séparé si il y a administration associée d'un autre vaccin (grippe ou tétanos). Sa conservation a lieu entre +2°C et +8°C et il ne doit en aucun cas être congelé sous peine de perte d'activité.

La primo-vaccination ne nécessite qu'une seule injection et protège contre les sérotypes de pneumocoques contenus dans le vaccin. Le rappel ne doit pas avoir lieu avant un délai de 5 ans, excepté pour les sujets particulièrement exposés ou sous traitement immunodépresseur.

Dans les pays en développement, plus d'un million d'enfants de moins de 5 ans meurent chaque année de pneumonie imputable à *Streptococcus pneumoniae*. Ce germe est aussi responsable de bon nombre de méningites, dont le taux de létalité est pratiquement aussi élevé que celui des autres formes de méningites et qui entraîne fréquemment une perte de l'ouïe ou des atteintes cérébrales chez les enfants qui survivent à la maladie.





**Répartition de l'incidence des méningites  
à pneumocoque selon la classe d'âge**  
(Source : Réseau National de Santé Publique)

Bien qu'un traitement précoce aux antibiotiques permette de sauver de nombreuses vies, il devient évident qu'un mauvais usage de cette classe thérapeutique a conduit, aussi bien dans les pays en développement que dans les pays développés, à l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques. 70 % des souches possèdent actuellement au moins 3 marqueurs de résistance. En France, la résistance du pneumocoque à la pénicilline concerne environ 30 à 40 % des souches, et 40 % pour les macrolides. (95)

L'intérêt du vaccin pneumocoque s'est donc encore accru suite à l'apparition de ces multirésistances et par la montée de l'incidence des otites parmi les enfants des pays industrialisés (incidence de 24 à 60 / 100000 d'infection à pneumocoque par an, et un épisode au moins d'otite dans les 2 premières années de vie, dont 30 à 50 % dus à *S. pneumoniae*). (96)

Malheureusement, le vaccin actuel est très peu efficace chez les enfants de moins de 2 ans, le groupe d'âge avec celui des personnes de plus de 60 ans le plus vulnérable à l'infection par *S. pneumoniae*.

Plusieurs vaccins polysaccharidiques intégrant une dizaine (plus exactement 8) des sérotypes les plus répandus (70 % des cas d'infection) et conjugués à des protéines thymo-dépendantes sont actuellement en phase d'essai clinique (notamment en Finlande). Les résultats sont prometteurs puisque la tolérance et

l'immunogénicité sont bonnes, et le vaccin candidat n'interfère pas avec les autres vaccinations du nourrisson. (96)

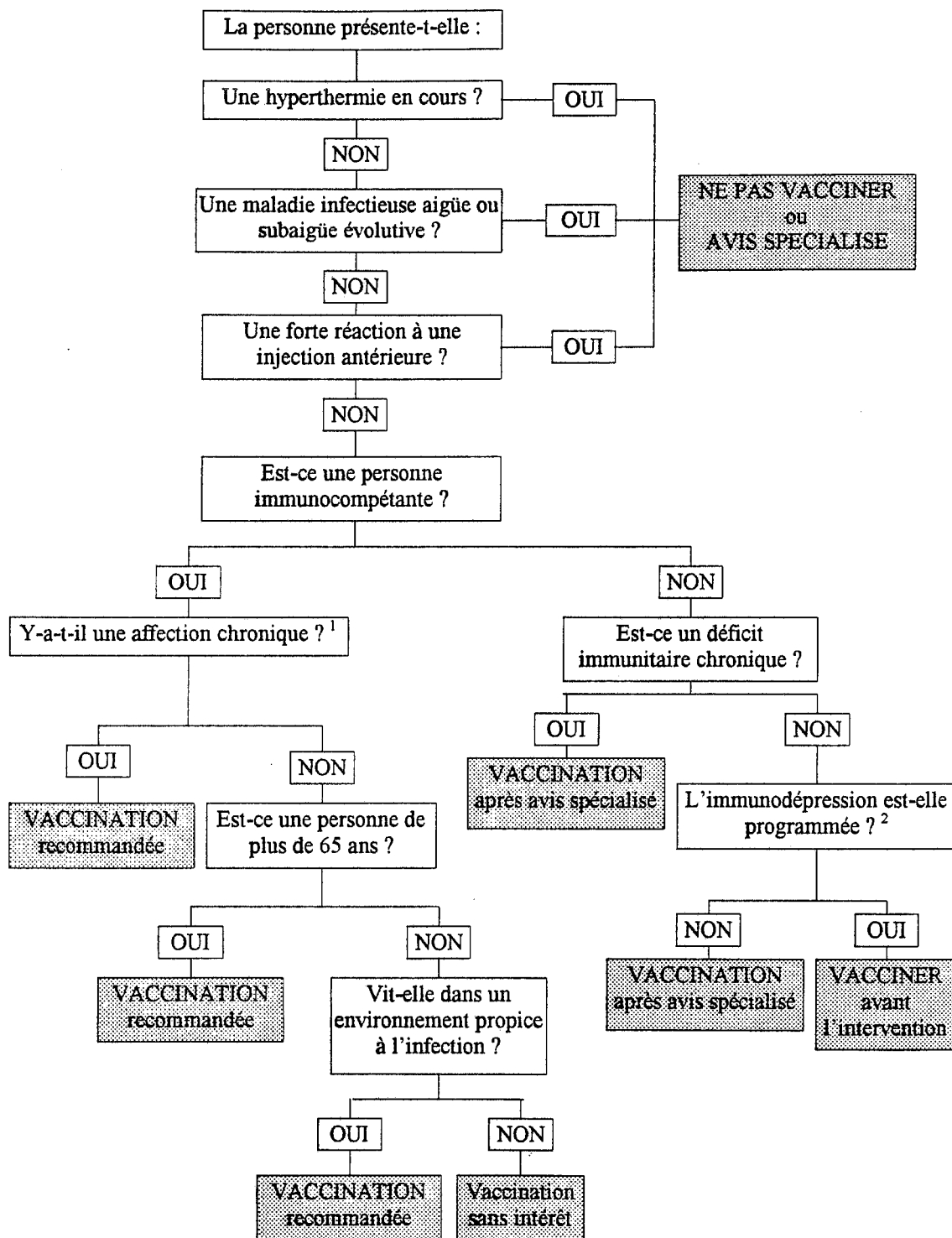
Leur production sera néanmoins coûteuse, chacun des antigènes devant être conjugué séparément, et donc hors de portée pour le plus grand nombre des enfants du monde.

Un autre axe de recherche, pour palier à ce problème pécunier, se porte vers l'identification d'un antigène commun au plus grand nombre possible des 83 sérotypes connus. Une fois isolé, la recombinaison de cette protéine permettra de synthétiser des vaccins à un moindre coût. Trois protéines sont en passe d'être l'objet d'une étude clinique : la pneumolysoïde, la protéine A de surface et l'adhésine A de surface.

Une autre option est celle de vacciner les mères pendant leur grossesse. Celles-ci transmettraient alors les anticorps à leur enfant, par voie placentaire ou par le lait maternel. Les essais actuels tentent de quantifier la quantité d'anticorps nécessaire à la protection, et de démontrer l'inocuité de la vaccination chez la femme enceinte.

La réussite de ces diverses recherches permettrait d'éviter jusqu'à un quart des décès d'enfants par pneumonie pneumococcique, soit plus de 250000 vies sauvées chaque année.

## VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE



**EFFETS INDESIRABLES**

douleur, érythème, au point  
d'injection  
fièvre modérée  
asthénie, frissons, céphalées  
réaction d'hypersensibilité

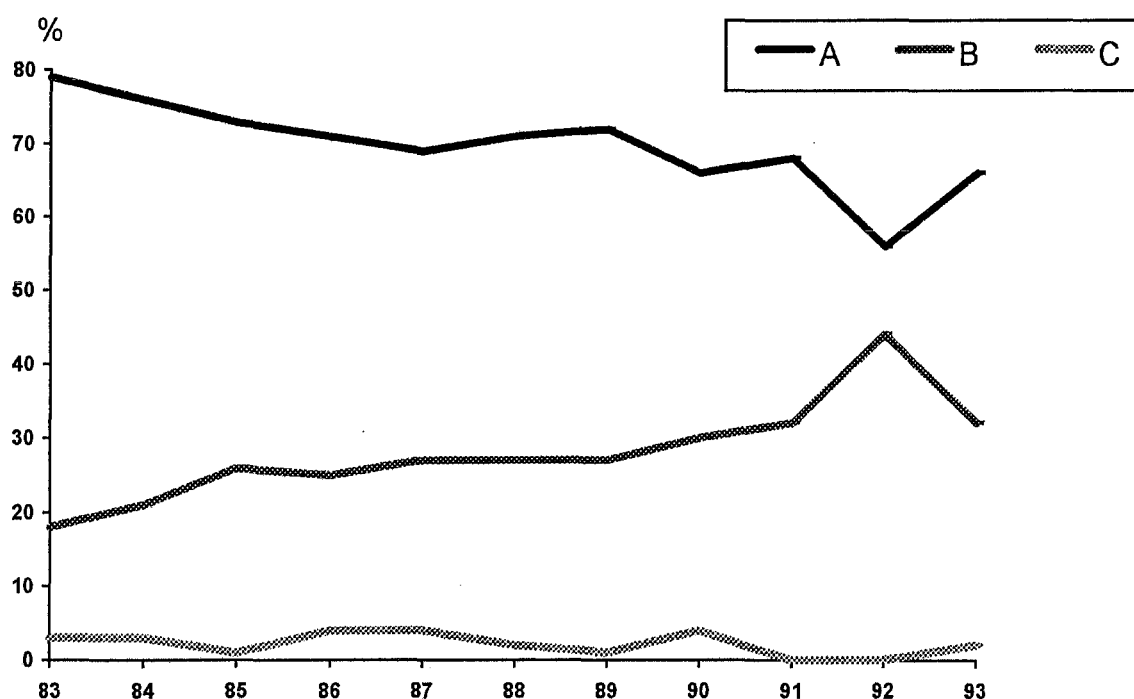
<sup>1</sup> maladie cardiovasculaire, pulmonaire,  
diabète, cirrhose, brèche ostéo-méningée.

<sup>2</sup> La vaccination doit être prévue avant  
tout traitement réduisant la fonction  
immunitaire de l'individu, notamment  
splénectomie ou traitement immuno-  
dépresseur.

### II-2-3-2-2-Les méningocoques A + C

Les infections à méningocoques sont dues à *Neisseria meningitidis*. Cette bactérie a été responsable en 1994 de près de 30 % des cas de méningites bactériennes en France, ainsi que de formes septicémiques. La transmission interhumaine se fait par voie aérienne. La maladie peut se déclarer en épidémies ou bien être latente, à l'état endémique.

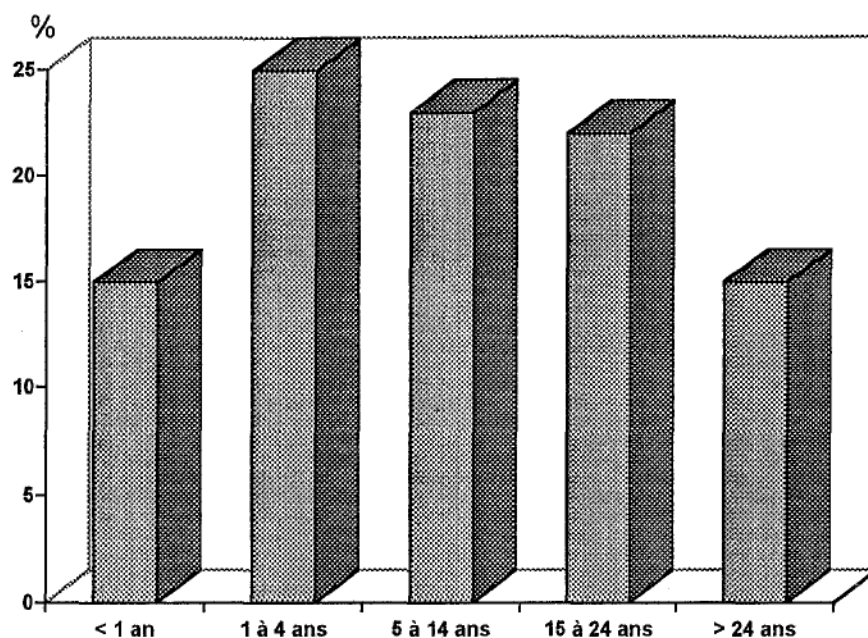
Il existe plusieurs groupes sérologiques de *N. meningitidis*. Dans les pays développés, l'incidence du groupe B est prédominante, mais on constate une augmentation de la prévalence du groupe C, notamment au Canada et aux Etats-Unis. En Afrique et en Chine, les infections par le groupe A sont majoritaires.



**Evolution de la répartition par séro groupe des méningocoques isolés au cours des méningites en France (1983-1993)**

(Source : Réseau National de Santé Publique)

Un vaccin polysaccharidique contre les méningocoques A et C est disponible en France. Il s'agit du Vaccin Méningococcique Polyosides A + C® commercialisé par l'Institut Mérieux. Il est préparé à partir d'antigènes méningococciques purifiés. Après injection, les anticorps sériques atteignent un taux protecteur en 5 à 8 jours chez plus de 95 % des sujets. Cette vaccination est cependant spécifique des groupes A et C, et elle est peu efficace dans le groupe d'âge le plus exposé, c'est à dire les enfants de moins de 2 ans.



### Répartition des méningites à méningocoques en fonction de l'âge (97)

Relativement efficace dès l'âge de 3 mois contre le sérotype A, et à partir de 12 mois pour le sérotype C, il est conseillé de l'utiliser seulement à l'âge de 18 mois, sauf contagion ou situation particulière.

Certains pays possèdent des vaccins quadrivalents contre les méningocoques des groupes A, C, W135 et Y (Etats-Unis, Amérique du Sud). (6)

Depuis Octobre 1992, cette vaccination est obligatoire dans la semaine qui suit l'incorporation lors du service national.

La vaccination est proposée aux sujets contacts, conjointement à la chimioprophylaxie (rifampicine ou spiramycine), lorsqu'un cas de méningite cérébrospinale due à un méningocoque du groupe A ou C est détecté chez un malade.

Cette vaccination est également recommandée aux voyageurs se rendant en zone de haute endémie, en particulier l'Afrique sub-saharienne appelée "ceinture de la méningite", qui va de l'Ethiopie à l'Est, au Sénégal à l'Ouest.

Depuis 1988, les pèlerins se rendant à la Mecque doivent être munis, à l'entrée en Arabie Saoudite, d'un certificat de vaccination contre la méningite à méningocoque, datant de moins de 2 ans et de plus de 3 semaines.

Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination antiméningococcique, exception faite de celles habituelles à tout vaccin polysaccharidique :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;
- forte réaction après une injection antérieure.

Il n'existe pas non plus de précaution particulière à prendre lors de cette vaccination chez la femme enceinte. Bien au contraire, le vaccin amène une bonne protection antiméningococcique A et C chez le nouveau-né. **(2)(18)**

Chez les personnes ayant une immunodépression acquise ou congénitale, il est préférable d'effectuer un titrage des anticorps neutralisants afin de vérifier l'efficacité de la vaccination, celle-ci donnant de moins bons résultats dans ces cas.

L'administration du vaccin chez l'enfant âgé de moins de 18 mois n'est à faire qu'en cas de nécessité absolue : contact ou contagion de cas de méningite à méningocoque de type A ou C, voyage en pays à risque. L'injection peut alors avoir lieu dès l'âge de 6 mois, âge auquel l'efficacité vis à vis du type A commence.

Exception faite des traitements immunodépresseurs qui en amoindrissent l'efficacité, la vaccination antiméningococcique peut être pratiquée en concomitance avec n'importe quel autre traitement.

L'administration simultanée de cette vaccination avec d'autres vaccins est sans conséquence, et même couramment pratiquée, notamment avec ceux conseillés lors des voyages (tétanos, diphtérie, fièvre jaune, etc...).

Les effets indésirables, quant à eux, sont rares et bénins. Ils concernent à peine 2 % des patients : érythème au point d'injection, légère hyperthermie cédant dans les 24 heures.

Le vaccin se présente sous une forme lyophilisée et est à reconstituer extemporanément à l'aide d'une solution tampon isotonique au moment de l'injection. Il doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C, la congélation étant à proscrire du fait du conditionnement. La vaccination ne nécessite qu'une seule dose par injection sous-cutanée ou intramusculaire, ce aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

L'efficacité varie selon l'âge : de 3 ans chez l'enfant et l'adulte, elle diminue chez le jeune enfant de moins de 18 mois. D'à peine un an contre le groupe A, l'efficacité décroît encore plus rapidement contre le groupe C.

La méningite à méningocoques est endémique un peu partout dans le monde. En plus des épidémies, la maladie est responsable de quelque 300000 cas de méningite bactérienne chaque année et de plus de 30000 décès.

La plus récente épidémie a eu lieu en Afrique en 1996. Quatre pays ont été principalement touchés : le Nigéria (75000 cas de Janvier à Octobre 1996), le Burkina Faso (42000), le Mali (7000) et le Niger (16000). Sur l'ensemble de la région, ce sont plus de 150000 cas qui ont été recensés par l'OMS, avec un taux de mortalité dépassant les 10 %.

En France, de 1987 à 1993, l'incidence estimée des méningites dues au méningocoque (qui représente les 3/4 des cas d'infections invasives, sauf chez les plus de 64 ans) est passée de 10,99 à 7,07 cas par million d'habitants par an. Au total, 438 méningites dues à ce germe ont été répertoriées en 1991 et 398 en 1993. Quant aux sérogroupes, les données mettent en évidence une augmentation de la part du séro groupe C de 26 % en 1989 à 32 % en 1993 au "dépend" du B. (98)

276 cas de méningites "cérébrospinales" ont été répertoriés en 1994, sur 1009 méningites au total.

Les jeunes enfants étant les moins bien protégés face à cette infection, des essais de terrain ont actuellement lieu au Niger sur 3 vaccins polysaccharidiques conjugués.

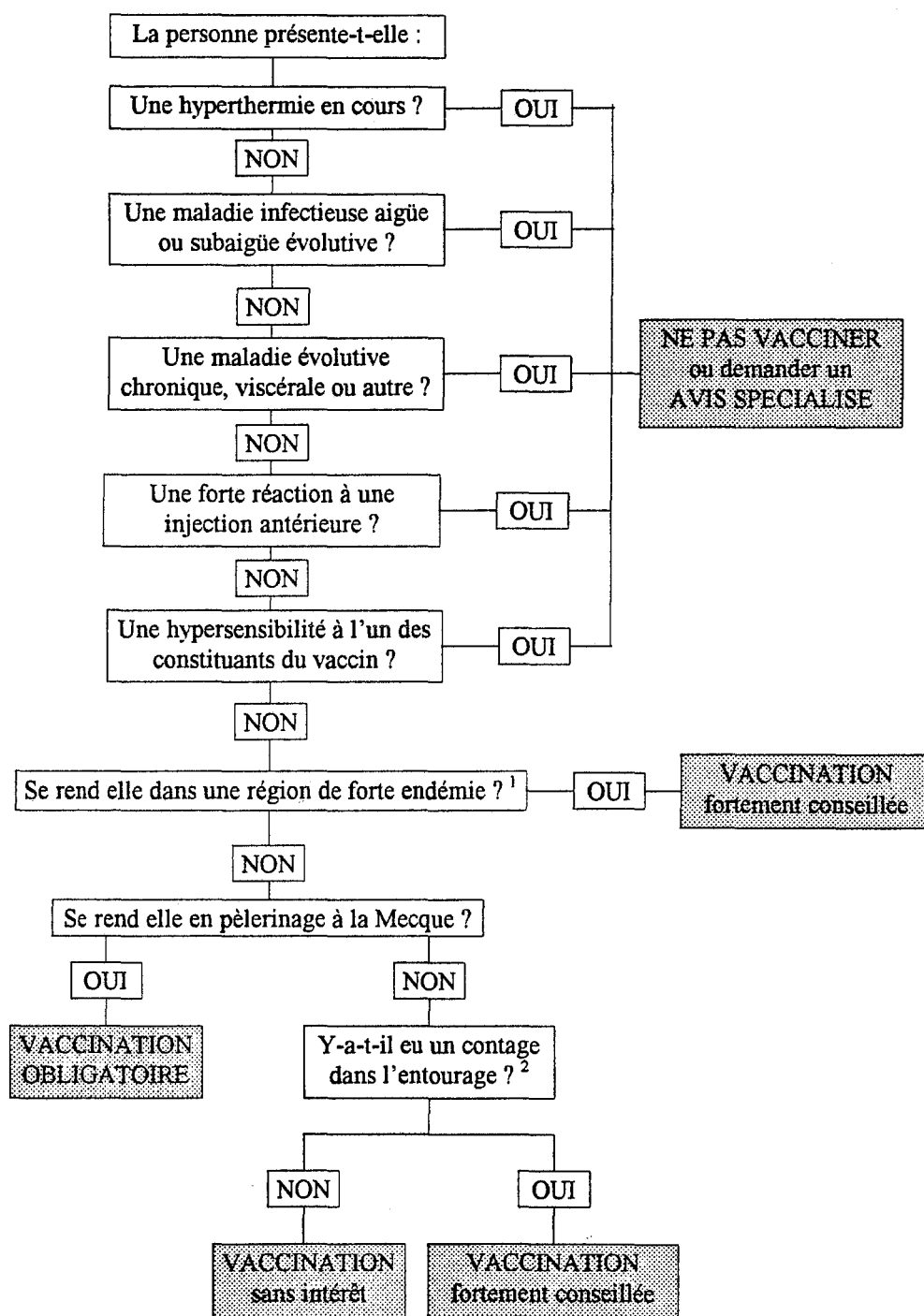
Par ailleurs, les recherches ont lieu sur un vaccin qui permettrait de protéger contre *Neisseria meningitidis* du groupe B, responsable de la plupart des cas de méningite à méningocoques dans les pays développés.

Un vaccin utilisant la membrane des bactéries de type B a été mis au point et homologué à Cuba et est utilisé au Brésil. Ce vaccin a conféré une protection de 80 % chez de jeunes adultes et de 72 % chez des enfants de 4 ans. Mais à 2 ans, ce taux de protection était inférieur à 50 % et il était proche de 0 chez les enfants encore plus jeunes. D'autres vaccins candidats basés sur des composants membranaires ont été mis au point aux Etats-Unis et en Norvège, montrant une efficacité de 50 % et 56 % respectivement. (16)

Un laboratoire canadien (BioChem Pharma, Université de Laval, Québec) a annoncé avoir découvert une protéine qui aurait de forte probabilité de permettre le développement d'un vaccin contre tous les types d'infection à méningocoque, y compris celle du groupe B. Cette protéine provoquerait une réponse immunitaire importante, de longue durée, et serait efficace chez le jeune enfant. Si les essais de phase I, qui ont commencé en 1997, tiennent les promesses attendues, la réponse aux infections à méningocoque verra le jour d'ici la fin de ce siècle. (99)



## VACCINATION ANTIMENINGOCOCCIQUE



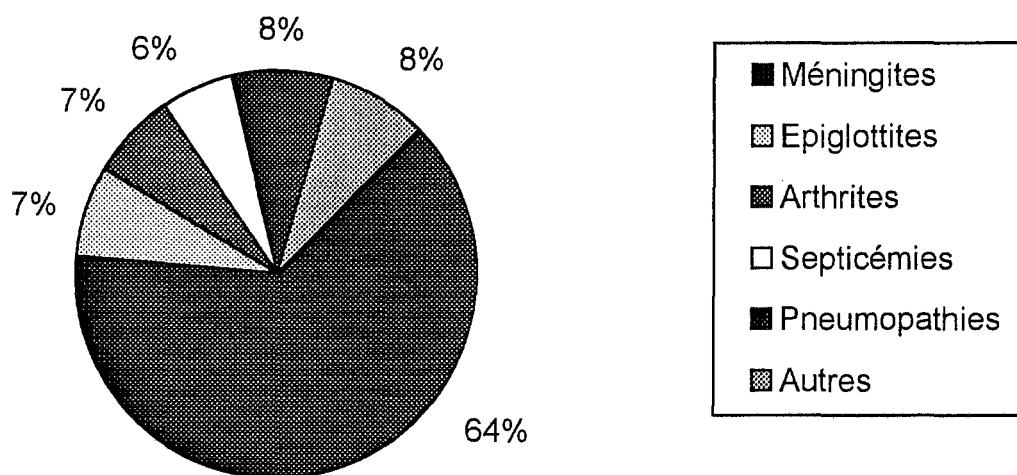
**EFFETS INDESIRABLES**  
érythème au point d'injection  
hyperthermie modérée

<sup>1</sup> Zone de forte endémie :  
Afrique sub-saharienne, c'est à dire  
du Sénégal à l'Ethiopie.

<sup>2</sup> La vaccination est fortement recommandée lorsqu'il y a eu un cas de méningite due à ce germe parmi les fréquentations de la personne.

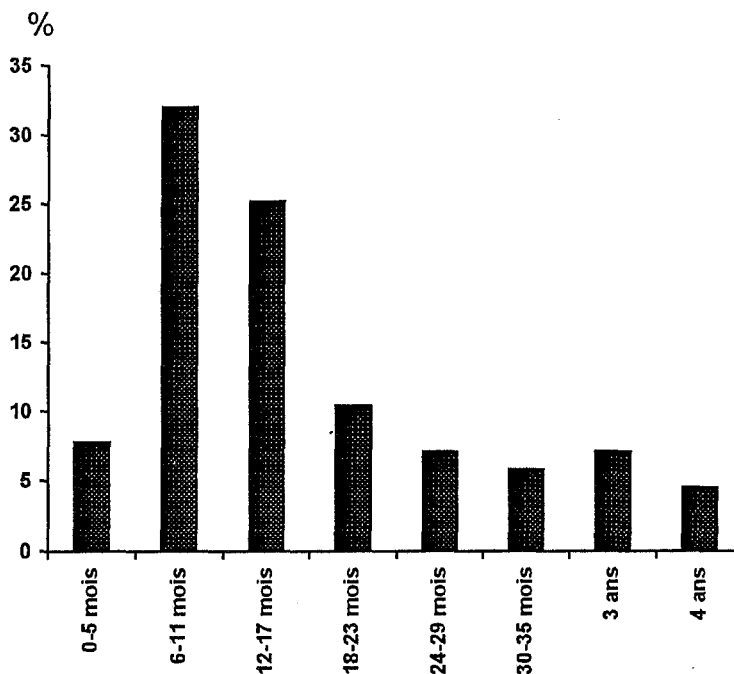
### II-2-3-2-3-L'*Hæmophilus influenzae* type b

L'*Hæmophilus influenzae* est un germe qui existe sous 2 formes : capsulée et non capsulée. Le constituant polysaccharidique de la capsule, le polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP), est le facteur de virulence le plus important de la bactérie. Le typage capsulaire permet de distinguer 6 sérotypes différents (a, b, c, d, e, et f) distincts sur le plan clinique et immunologique. Le type b est le plus fréquemment impliqué dans les infections invasives : arthrites, épiglottites, cellulites, pneumonies, septicémies, otites, ostéomyélites, péricardites et surtout méningites.



**Distribution des infections à Hib en France (100)**

Les méningites sont parmi les manifestations invasives à *Hæmophilus influenzae* type b les plus fréquentes et les plus graves (64 %). Exceptionnelles dans la période néonatale et rares après l'âge de 3 ans, 75 à 80 % des cas s'observent avant l'âge de 2 ans et 90 % entre 1 mois et 5 ans. Le taux de létalité varie de moins de 5 % des cas dans les pays industrialisés à 20-50 % dans les pays en développement, et le taux de séquelles neurologiques importantes est de 8 à 14 % (surdité chez 6 à 10 %, troubles psychomoteurs chez 4 %). (2)(101)



### Répartition par âge des infections à Hib en France <sup>(102)</sup>

Un premier vaccin contre *Hæmophilus influenzae* type b, constitué par le PRP seul, a tout d'abord été mis au point. Seulement, la séroconversion était de faible qualité chez les sujets les plus exposés à l'infection, c'est à dire les enfants de moins de 2 ans. De plus, il ne provoquait pas d'effet rappel, ceci quel que soit l'âge.

Depuis 1990, 4 nouveaux vaccins conjugués, associant le PRP à une protéine porteuse, ont été homologués pour administration à des enfants dès l'âge de 2 mois. Cette conjugaison permet au polysaccharide de donner au vaccin un pouvoir immunogène dès les premiers mois de la vie et une réponse immunitaire thymo-dépendante.

Les 4 conjugaisons développées dans le monde sont :

- le vaccin PRP-diphtérique (PRP-D), le plus ancien où un toxoïde diphtérique (toxine modifiée) est lié par un ligant au PRP ;
- le vaccin conjugué PRP-OMP lié à la protéine de membrane externe du méningocoque B ;
- le vaccin conjugué PRP-T, lié à un toxoïde tétanique proche de l'anatoxine tétanique ;
- le vaccin conjugué PRP-HbOC, où le PRP est lié à une toxine diphtérique mutante non toxique (CMR-197).

Actuellement, seuls les 2 derniers vaccins ont reçu l'AMM en France, mais seul le vaccin PRP-T (fabriqué par PMsv et Pasteur Vaccins) est disponible. On le

trouve soit sous forme simple : Act-HIB® et HIBest®, soit sous forme associée avec la coqueluche, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite : Pentacoq® et Pent-HIBest®.

La réponse immunologique après la primo-vaccination par le vaccin PRP-T est très bonne, et on atteint 100 % de séroconversion efficace à long terme (taux d'anticorps  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ ) suite au rappel à 18 mois.

Depuis que le vaccin pentavalent est disponible, on estime que la couverture vaccinale contre *Hæmophilus* est équivalente à celle des autres valences, c'est à dire dépassant les 80 % de la tranche d'âge concernée. (103)

La vaccination est recommandée en prévention des infections invasives à *Hæmophilus influenzae* type b chez le nourrisson dès l'âge de 2 mois.

La vaccination est aussi faite chez les enfants de moins de 5 ans en cas de contact suspecté avec un sujet infecté par le germe. Conjointement, une antibio-prophylaxie sera prescrite.

Il n'y a pas de contre-indication spécifique à cette vaccination. Seules les contre-indications habituelles à tout vaccin polysaccharidique sont de rigueur :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;
- hypersensibilité à la protéine tétanique ;
- forte réaction après une injection antérieure.

La seule réelle précaution d'emploi réside dans l'administration du vaccin à la femme enceinte. Si à l'époque où le PRP n'était pas conjugué le vaccin était prescrit chez la future mère, le but était de protéger le nouveau-né dans les premiers mois de la vie par les anticorps maternels. Le vaccin conjugué actuel permet la vaccination du nourrisson dès son plus jeune âge, c'est pourquoi la vaccination de la femme enceinte contre *Hæmophilus influenzae* type b ne se justifie plus. La vaccination lors d'une grossesse ou au moment de l'allaitement n'est donc pas recommandée, ce aussi bien par désintérêt que par défaut de recul épidémiologique quant à son innocuité.

La vaccination chez l'immunodéprimé est dépourvue de risque, seule l'intensité de la réponse immunologique devra faire l'objet d'un contrôle sérique.

En dehors des substances immunodépressives, il n'y a pas d'interaction avec le vaccin PRP-T. Ce dernier a même été intégré dans le vaccin tétravalent diphtérie, tétanos, coqueluche et poliomyélite inactivé.

La tolérance du vaccin PRP-T est aussi bonne que celle des autres vaccins polysaccharidiques. Les réactions locales sont les plus fréquentes mais restent néanmoins bénignes et disparaissent dans les heures qui suivent. Il s'agit principalement de douleurs et d'indurations au point d'injection (10 %), d'érythèmes (20 %). Les réactions générales sont inhabituelles et modérées : irritabilité, somnolence et fièvre dans les 72 heures suivant la vaccination. Ces effets-indésirables n'augmentent pas avec la répétition des injections. L'association au Tétracoq® accentue très peu les réactions dues à ce vaccin.

Le vaccin est présenté sous forme isolée ou associée dans le même conditionnement au vaccin Tétracoq® ou DTCP®, dans le vaccin pentavalent Pentacoq® ou Pent-HIBest®. Dans ce dernier cas, le vaccin PRP-T lyophilisé est dilué dans le vaccin tétravalent, en un volume de 0,5 ml.

L'injection se fait par voie intramusculaire ou sous-cutanée. La conservation a lieu entre +2°C et +8°C et il ne doit pas être congelé.

Avant l'âge de 6 mois, on pratique 3 injections à un mois d'intervalle (à 2, 3, et 4 mois) avec un rappel à 18 mois.

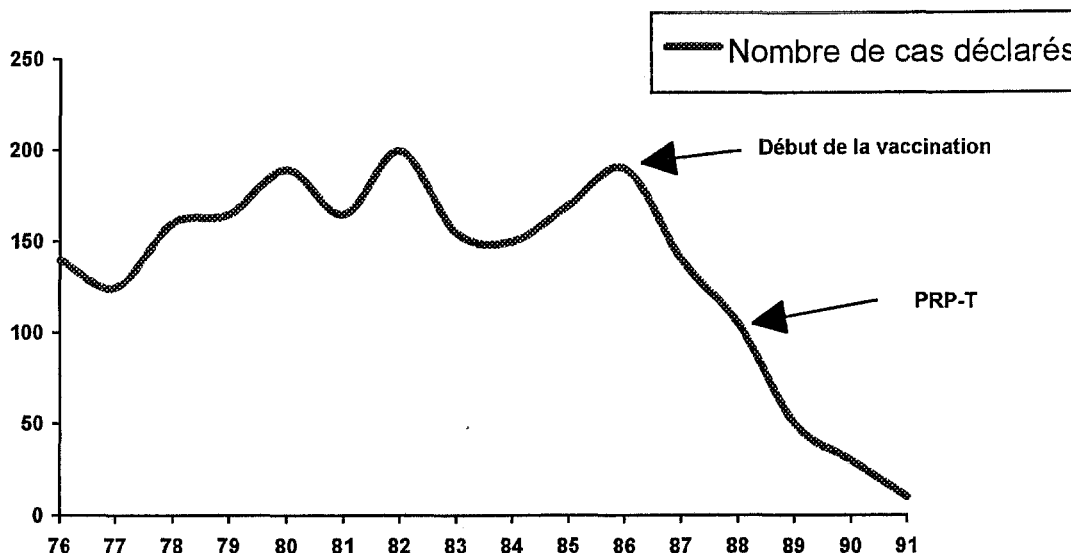
Entre 6 et 12 mois, 2 injections suffisent, mais le rappel à 18 mois est nécessaire.

De 1 à 5 ans, une seule injection suffit.

Lors de contact avec un cas de maladie invasive (famille ou crèche), une vaccination doit être mise en œuvre chez les enfants de moins de 5 ans (en adaptant le schéma à l'âge). Une antibio-prophylaxie (rifampicine) sera faite simultanément.

*Hæmophilus influenzae* type b est la principale cause d'infection aigüe des voies respiratoires inférieures chez les jeunes enfants, particulièrement dans les pays en développement. S'il est difficile d'évaluer la charge de morbidité due à Hib dans le monde, on estime que plus de 500000 enfants meurent chaque année de pneumonie à Hib, qui est aussi la principale cause de décès (150000) par méningite non épidémique.

Or le vaccin a déjà fait montre de son efficacité. C'est la Finlande qui la première a systématisé l'administration de ce vaccin chez le nourrisson. Ce pays a ainsi pu dans un premier temps réduire le portage pharyngé du germe par la population, ce qui s'est très rapidement traduit par une baisse de l'incidence de la méningite à Hib.



### Efficacité de la vaccination contre Hib en Finlande (104)

Une étude britannique a mis en évidence que, depuis la systématisation de la vaccination chez l'enfant fin 1992, l'incidence des méningites à Hib est passée de 31 cas pour 100000 habitants par an entre 1991 et 1992, à 2 cas pour 100000 habitants par an en 1994.

En France, depuis l'intégration de ce vaccin dans le calendrier vaccinal, notamment grâce au vaccin pentavalent, l'incidence des infections due à Hib a considérablement chuté (de plus de 50 %). Ainsi, une enquête menée dans le Val-de-Marne a montré que depuis 1993, la couverture vaccinale dans le département dépasse 80 % et aucune méningite n'est survenue depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 1994. (103)

Reste à savoir si le vaccin sera aussi efficace dans les pays en développement, et surtout si ces pays pourront avoir accès à cette prophylaxie, le coût de production étant prohibitif pour eux.

#### II-2-3-2-4-La typhoïde

La fièvre typhoïde est due à *Salmonella typhi* et elle est transmise par de l'eau ou de la nourriture contaminée. Cette infection est répandue dans le monde entier mais est surtout un problème majeur des pays en développement du fait de la négligence de l'hygiène. Quelques 16 millions de cas dont 600000 décès se produisent chaque année, principalement dans la tranche d'âge 3-19 ans. (16)

Encore récemment, le seul vaccin existant contre la typhoïde était un vaccin inactivé à base de germes entiers : le vaccin T.A.B.® de l'Institut Pasteur. Bien que très efficace (80 %), les effets indésirables (notamment rénaux) qu'il provoquait, étaient trop importants.

Actuellement, il existe deux nouveaux vaccins.

Le premier est un vaccin vivant (Ty21a) administré par voie orale sous forme de solution ou de gélules gastrorésistantes. Mis au point et commercialisé en Suisse sous le nom de Vivotif® et Néotif®, il est distribué dans 28 pays mais non disponible en France. Le vaccin est pris en 2 ou 3 doses, à 2 jours d'intervalle.

**(16)**

Dans notre pays, seul le vaccin polysaccharidique Typhim Vi® fabriqué par P.M.s.v. est disponible. Il est préparé à partir de l'antigène polysaccharidique Vi (pour virulence), extrait purifié de la capsule de *Salmonella typhi*.

La séroconversion intervient chez plus de 60 % des sujets, environ 15 jours à 3 semaines après l'injection du vaccin. L'immunité conférée est estimée à 3 ans.

En France, la vaccination antityphoïdique est obligatoire pour les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale.

Cette vaccination est aussi fortement recommandée pour les personnes, dès l'âge de 5 ans, voyageant en zone d'endémie (Asie, notamment l'Inde, Afrique, certaines zones d'Amérique du Sud).

Il n'y a pas de contre-indication spécifique à cette vaccination. Seules les contre-indications habituelles à tout vaccin polysaccharidique sont de rigueur :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;
- forte réaction après une injection antérieure.

Les précautions d'emploi concernent principalement les jeunes enfants et les femmes enceintes.

Par analogie aux autres vaccins polysaccharidiques non conjugués, l'efficacité de Typhim Vi® est insuffisante pour assurer un pourcentage significatif de protection chez les jeunes enfants en deçà de 5 ans. Certainement très faible avant l'âge de 2 ans, la réponse en anticorps doit s'améliorer par la suite. L'incidence de la fièvre typhoïde avant 2 ans est peu importante, ce qui amène à



ne pas pratiquer la vaccination avant cet âge. Entre 2 et 5 ans, la décision de vacciner devra tenir compte du contexte épidémiologique.

L'inocuité de cette vaccination lors d'une grossesse n'étant pas encore démontrée, il convient de bien évaluer le bénéfice attendu en fonction du contexte épidémiologique.

La vaccination d'une personne immunodépressive est possible, mais la qualité de la réponse immunologique est minorée.

La vaccination antityphoïdique peut être pratiquée simultanément avec d'autres vaccinations. L'association vaccinale peut être faite par mélange extemporané au moment de l'injection avec les vaccins antiamaril et antirabique. Les autres vaccins doivent être injectés en des sites différents.

Les effets indésirables sont rares et de faible importance. Il s'agit le plus souvent d'une douleur locale au point d'injection, qui disparaît dans les 24 heures. Elle peut être accompagnée par une rougeur et/ou une induration. Dans 5 à 10 % des cas, une hyperthermie modérée a lieu dans les 48 heures.

Le vaccin antityphoïdique Vi est une solution à injecter par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Sa conservation doit se faire à une température comprise entre +2°C et +8°C, et il ne doit en aucun cas être congelé sous peine de perte d'activité.

La vaccination, faite à partir de 5 ans, ne nécessite qu'une seule injection, et un rappel doit avoir lieu tous les 3 ans.

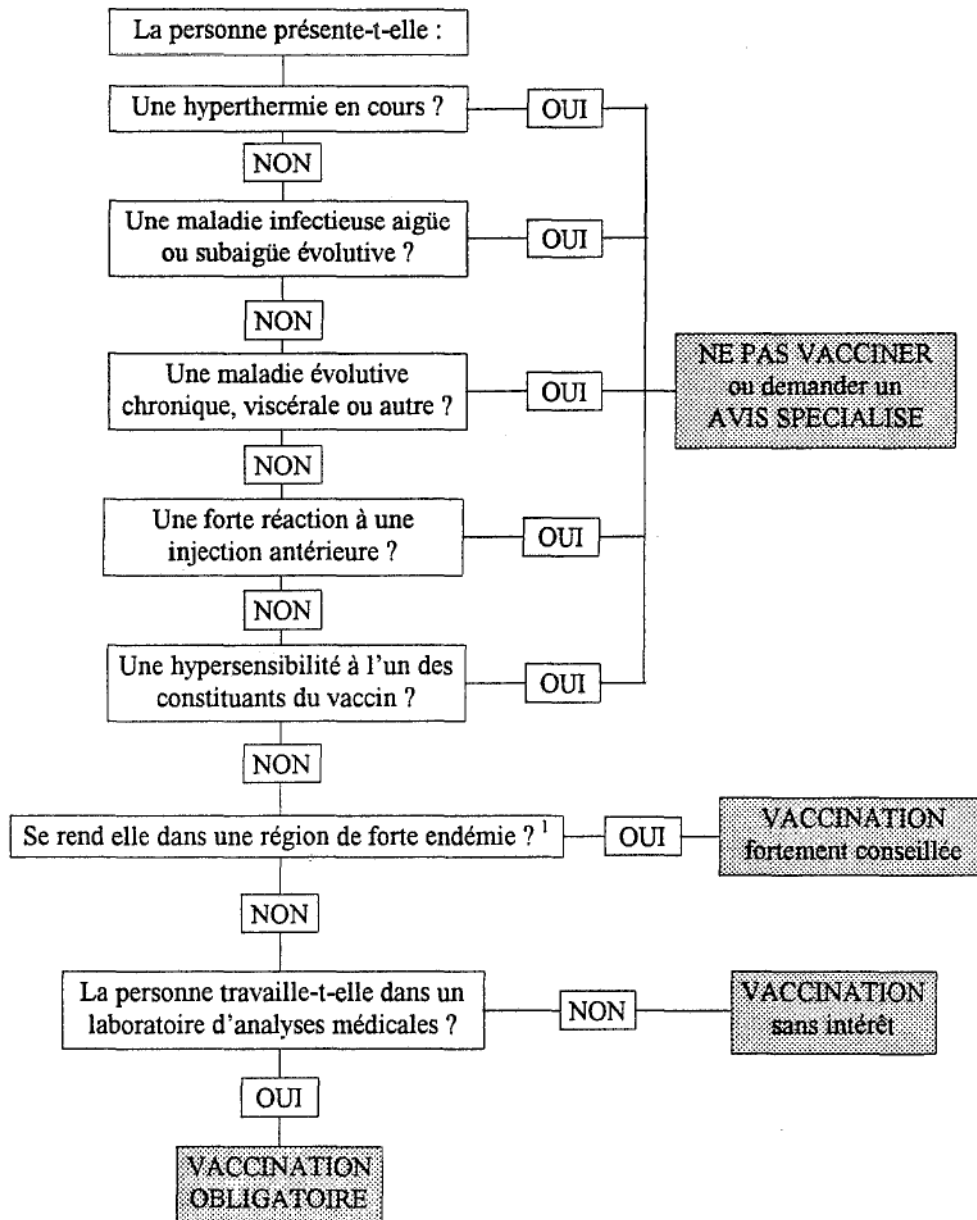
Ce vaccin ne protège pas contre les paratyphoïdes à *Salmonella paratyphi A* ou *B*.

Bien que les antibiotiques permettent de traiter la maladie, on observe dans de nombreux pays un accroissement de la résistance à ces antibiotiques.

En France, la majorité (75 %) des cas déclarés ont une origine extra-territoriale, c'est à dire des personnes ayant contracté la maladie lors d'un voyage.

Les futurs vaccins à l'étude sont les vaccins buccaux unidose produits par génie génétique, et les vaccins polysaccharidiques conjugués.

## VACCINATION ANTITYPHOÏDIQUE



**EFFETS INDESIRABLES**  
douleur, érythème, nodule  
au point d'injection  
hyperthermie

<sup>1</sup> Les zones de forte endémie sont :  
Afrique, Asie (notamment l'Inde),  
certaines zones d'Amérique du Sud.

## ***II-3-Vaccins homéopathiques***

**(105)(106)**

### **II-3-1-La position des pédiatres homéopathes sur le calendrier actuel des vaccinations**

En règle générale et en respectant les obligations légales, les pédiatres homéopathes préfèrent, quand cela est possible, vacciner plus tardivement que leurs confrères allopathes.

Ils considèrent que :

- l'intérêt d'un vaccin repose avant tout sur la gravité de la maladie, l'absence de thérapeutique efficace (a fortiori de thérapeutique homéopathique), son efficacité, son innocuité ;

- l'intérêt de la vaccination contre le tétanos et la poliomyélite n'est absolument pas discutable. Compte tenu des dispositions légales, l'usage du DT Polio est à inciter ;

- les vaccinations contre la tuberculose et contre la coqueluche semble poser plus de problèmes : inefficacité du BCG lorsqu'il est pratiqué très tôt. Ils évitent quand cela est possible de le faire dans les 2 premières années (période de moindre efficacité et de risque maximum de complications) sauf bien entendu lorsqu'il s'agit de nouveau-nés à haut risque (entourage tuberculeux) ;

la vaccination anticoquelucheuse peut amener des complications graves, notamment chez les enfants entre 2 et 6 mois. Cette vaccination est donc repoussée de quelques mois, mais en aucun cas elle n'est déconseillée, son arrêt provoquant une immédiate recrudescence de la maladie ;

- quant aux vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, leur usage est laissé à l'appréciation de chaque médecin.

### **II-3-2-L'usage des "vaccins homéopathiques" ou isothérapeutiques**

Les isothérapeutiques sont des préparations "fabriquées à l'avance" selon la méthode homéopathique des dilutions. Les souches sont des microbes, des sécrétions ou excréctions pathologiques, des sérums, des vaccins, des toxines.

Le refus de la vaccination par certains homéopathes les ont conduit à prescrire à la place des vaccins, des biothérapeutiques (DT Polio 15 CH, DTC Polio 15 CH, HBV 200 K, 1000 K et 10000 K à 15 jours d'intervalle ...). Aucune étude sérieuse n'a été menée pour prouver l'efficacité de ces produits en tant que vaccin.

Oscillococcinum et surtout Influenzinum (le virus de la grippe en dilution homéopathique) permettraient une prévention de la grippe, mais on ne peut parler de vaccin puisqu'ils n'entraînent pas de production d'anticorps.

Leur usage, jusqu'à preuve du contraire, ne peut donc être considéré comme un moyen sûr de prévention vaccinale.

D'après Poncet (105) : "Il n'existe aucun vaccin homéopathique susceptible de remplacer les vaccins habituels. Ils n'ont généralement aucune action thérapeutique lors de la phase aiguë de la maladie et peuvent même, prescrits à ce stade, être dangereux et aggraver l'affection en cours."

### **II-3-3-Les remèdes homéopathiques des complications vaccinales**

Les médecins homéopathes possèdent un arsenal thérapeutique permettant de faire face à certaines complications vaccinales.

Lors de la vaccination par DTCP, l'essentiel des complications est dû à la composante coqueluche du vaccin. Ils prescrivent, associée à la vaccination, une dose mensuelle de Pertussinum 15 CH.

Les complications du BCG sont traitées par une dose mensuelle de Tuberculinum ou de VAB 15 CH.

Les complications du vaccin ROR sont traitées par le biothérapeutique de la rougeole : Morbillinum 15 CH, une dose mensuelle.

L'homéopathie soigne le terrain. Les individus ayant subis l'injection d'un sérum ou d'un vaccin, sont regroupés dans une diathèse : "la sycose".

Par exemple, le remède pour la vaccination contre le DTCP est Thuya ; contre le BCG, la rougeole, le ROR : Silicea.

### **II-4-Contre-indications et précautions d'emploi générales**

Afin d'avoir une vision claire des contre-indications et précautions d'emploi des différents vaccins vus ci-dessus, il nous est apparu intéressant de consacrer un chapitre à ces sujets. Un aperçu global facilitera la mémorisation et aidera donc à une prise de décision plus rapide du pharmacien confronté à une interrogation vis à vis d'une prescription.

#### **II-4-1-Contre-indications des vaccinations**

Les contre-indications vaccinales en France sont décrites dans une circulaire officielle du 27 Décembre 1985 (n° 706). (107) Elles sont classées en fonction de la nature du vaccin.

A noter que pour tous les vaccins, une forte réaction après une injection antérieure fait contre-indiquer une nouvelle vaccination.

Les antécédents de convulsions non liées à une vaccination ne sont pas eux-mêmes une contre-indication aux vaccinations.

De plus, une vaccination faite au cours d'une grossesse méconnue ne justifie pas à fortiori une IVG.

#### *II-4-1-1-Vaccins bactériens*

Vaccins bactériens	Contre-indications
Anatoxine	Tétanique : aucune Diphthérique : aucune
Coqueluche	Encéphalopathie évolutive convulsivante ou non survenant 48 heures après l'injection Forte réaction post-injection : fièvre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , choc, convulsions
Leptospirose	Aucune
Choléra	Vaccination amarile datant de moins de 3 semaines
Brucellose	Test brucellique Grossesse
BCG	Prématurité si le poids $\leq 3$ kg Dermatoses étendues évolutives Déficit immunitaire à médiation cellulaire
Vaccins polysaccharidiques	Pneumococcique : injection antérieure datant de moins de 3 ans Méningococcique : aucune Typhoïde Vi : aucune PRP-T : aucune

#### *II-4-1-2-Vaccins viraux*

Vaccins vivants atténués	Contre-indications
Polio oral	Déficit immunitaire acquis ou congénital chez le sujet à vacciner ou dans son entourage Grossesse
Rubéole et rougeole	Déficit immunitaire acquis ou congénital Grossesse Injection récente d'immunoglobulines
Oreillons et fièvre jaune	Déficit immunitaire acquis ou congénital Grossesse Injection récente d'immunoglobulines Allergie vraie à l'œuf (réaction anaphylactique après ingestion)

	d'œufs) Fièvre jaune contre-indiquée avant l'âge de 6 mois et après vaccination cholérique datant de moins de 3 semaines
<b>Vaccins à virus tués ou inactivés</b>	<b>Contre-indications</b>
Polio injectable Rage Hépatite B Hépatite A	Aucune
Grippe	Allergie vraie aux protéines de l'œuf

### *II-4-1-3-Pathologies contre-indiquant une vaccination*

Etat physiologique	Vaccin(s) contre-indiqué(s)
Maladies malignes évolutives	VVA à l'exception du BCG
Déficits immunitaires, y compris les traitements immunodépresseurs	VVA, le BCG uniquement en cas de déficit de l'immunité cellulaire
Cardiopathies, insuffisances respiratoires	Aucune
Maladies allergiques	Test préalable si réaction anaphylactique à une injection antérieur
Affections neurologiques évolutives	Vaccination coquelucheuse
Dermatoses, eczémas	Aucune
Grossesse	VVA
Injection d'immunoglobulines	ROR et varicelle : attendre 6 à 12 semaines avant de pratiquer la vaccination ; après ces vaccinations, attendre 2 semaines pour injecter des Ig
Infection à HIV	VVA en fonction de l'état immunitaire et d'un avis spécialisé

Les contre-indications peuvent aussi se résumer de façon plus générale.

Pour les vaccins inactivés, polysaccharidiques et anatoxines :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;
- maladies évolutives chroniques, viscérales ou autres ;
- une contre-indication particulière concerne la vaccination anticoquelucheuse des enfants atteints d'encéphalopathie ainsi que ceux ayant dans leurs antécédents des convulsions ou des crises d'épilepsie.

Pour les vaccins vivants atténués :

- hyperthermie en cours ;
- maladies infectieuses aiguës ou subaiguës évolutives ;

- déficit immunitaire congénital ;
- déficit immunitaire acquis :
  - leucémie (les vaccinations contre la varicelle et la rougeole peuvent être faite à condition que le sujet ait une rémission ou après arrêt de la chimiothérapie immunodépressive une semaine avant et une semaine après pour le vaccin varicelle, trois mois avant et trois à douze mois après pour le vaccin rougeole) ;
  - lymphome ;
  - affections cancéreuses malignes ;
  - traitement immunodépresseur, corticothérapie, radiothérapie, antimétabolite ...
  - grossesse ;
- injection récente de gammaglobulines (rougeole, oreillons, rubéole).

## **II-4-2-Précautions d'emploi**

### ***II-4-2-1-Vaccination et affection rénale***

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

Les observations publiées dans la littérature médicale mondiale, à propos des néphropathies post-vaccinales, sont essentiellement des observations françaises dues au vaccin antityphoparatyphoïdique (TAB) ou au vaccin triple associé (DT-TAB). Depuis la purification de plus en plus poussée des vaccins et l'abandon de la vaccination antityphoparatyphoïdique, les observations de néphropathies post-vaccinales ont à peu près complètement disparu de la littérature.

Il n'existe donc aucun argument permettant d'affirmer qu'une vaccination soit susceptible d'aggraver une maladie rénale préexistante. Les sujets atteints d'une néphropathie en rémission ont ainsi la possibilité d'être vaccinés.

### ***II-4-2-2-Vaccination et diabète***

Il existait des contre-indications à la vaccination des diabétiques contre le tétanos et la diphtérie (dues à des accidents post-vaccinaux type nécrose et surinfection après scarification ou injection, aggravation du diabète, poussées d'acidocétoses). Cependant, tous les diabétologues sont aujourd'hui d'accord pour vacciner les enfants diabétiques à condition que le diabète soit bien contrôlé :

- état général satisfaisant ;



- glycosurie quotidienne minimale ;
- diurèse normale ;
- absence de corps cétoniques dans les urines.

Le diabète ne doit plus constituer de nos jours une contre-indication à la vaccination.

#### *II-4-2-3-Vaccination et allergie*

La purification de plus en plus poussée des vaccins, ainsi que l'amélioration des diagnostics allergologiques, ont permis de ne plus affirmer l'état d'allergie comme une contre-indication absolue à la vaccination.

Il convient néanmoins de respecter certaines précautions d'emploi :

- ne pas vacciner un allergique lors d'une poussée évolutive de la maladie ;
- s'assurer que le vaccin utilisé ne contient pas d'antibiotiques réputés dangereux chez l'allergique (pénicilline, streptomycine) ;
- évaluer la sensibilité du sujet avec une solution de vaccin dilué (dans du sérum phénolé à 5 pour 1000) ;
- prescrire un traitement antihistaminique le jour de la vaccination ; le poursuivre durant 10 jours chez les sujets particulièrement sensibles.

Vaccins produits sur œufs embryonnés ou embryons de poulets :

- vaccin grippal ;
- vaccin amaril ;
- vaccin rougeoleux ;
- vaccin ourlien.

#### *II-4-2-4-Vaccination et grossesse*

La question de l'innocuité des vaccinations pour le fœtus est fréquemment posée. L'idéal serait de vacciner avant la grossesse 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.

### Vaccins sans danger en cours de grossesse

Tétanos  
Grippe  
Poliomyélite injectable  
Hépatite B

### Vaccins à prescrire exceptionnellement en cours de grossesse

BCG  
Coqueluche  
Diphtérie  
Choléra  
Rougeole  
Méningococcique  
Pneumococcique  
Typhim Vi  
Fièvre jaune : en cas de voyage  
Rage : en cas de contamination certaine  
Oreillons

### Vaccins à éviter (par principe) en cours de grossesse\*

Poliomyélite oral  
Rubéole  
Varicelle

\*Une vaccination n'entraîne pas nécessairement à une I.V.G.

## ***II-5-Liste des vaccins existants***

(1)

### **II-5-1-Vaccins vivants atténués**

#### **Fièvre jaune**

Stamaril poudre pour usage parentéral SC IM

#### **Oreillons, rougeole, rubéole non associés**

Inovax Oreillons poudre pour usage parentéral SC IM

Rouvax poudre pour usage parentéral SC IM

Rudivax poudre pour usage parentéral SC IM

#### **Oreillons, rougeole, rubéole associés**

R.O.R. Vax poudre pour usage parentéral SC

Rudi-Rouvax poudre pour usage parentéral SC IM

#### **Poliomyélite**

Vaccin poliomyélite oral solution buvable

#### **Tuberculose**

Monovax suspension pour multipuncture

Vaccin BCG Pasteur poudre pour usage parentéral intradermique

#### **Varicelle**

Vaccin Varicelle Mérieux poudre pour usage parentéral SC

## II-5-2-Vaccins inactivés et anatoxines

### **Poliomyélite**

Vaccin Poliomyélite inactivé solution injectable  
SC IM

### **Tétanos**

Tétavax suspension injectable SC IM  
Vaccin Tétanique Pasteur suspension injectable  
SC IM

### **Diphtérie, tétanos, poliomyélite associés**

DT Bis solution injectable SC IM  
DT Polio suspension injectable SC IM  
DT Vax suspension injectable SC IM  
T. Polio solution injectable SC IM  
Vaccin DTP Pasteur suspension injectable SC  
IM  
Vaccin TP Pasteur suspension injectable SC  
IM

### **Coqueluche**

-Coqueluche non associée  
Vaxicoq suspension injectable SC IM  
-Coqueluche, diphtérie, tétanos, poliomyélite  
associés  
DT Coq suspension injectable SC IM  
Tétracoq suspension injectable SC IM  
Vaccin DTCP Pasteur suspension injectable SC  
IM

### **Grippe**

-Grippe non associé  
Fluvirine suspension injectable SC IM  
Immugrip suspension injectable SC IM  
Influvac suspension injectable SC IM  
Mutagrip suspension injectable SC IM  
Previgrip suspension injectable SC IM  
Vaccin Fluarix suspension injectable SC IM

Vaxigrip suspension injectable SC IM  
-Grippe, tétanos associés  
Tétagrip suspension injectable SC IM

### **Hépatite A**

Vaccin Havrix suspension injectable IM  
Avaxim suspension injectable IM

### **Hépatite B**

HB Vax DNA suspension injectable IM  
Vaccin Engerix B suspension injectable IM  
Vaccin GenHevac B Pasteur suspension  
injectable IM

### **Rage**

Vaccin Rabique Pasteur poudre pour usage  
parentéral IM

### **Leptospirose**

Vaccin Leptospire icterohæmorrhagiæ  
suspension injectable SC

### **Méningites**

Vaccin Méningococcique A+C poudre pour  
usage parentéral SC IM

### **Pneumococcies**

Pneumo 23 solution injectable SC IM

### **Infections à *Hæmophilus influenzae* b**

-*Hæmophilus influenzae* b non associé  
Act-Hib poudre pour usage parentéral SC IM  
Hibest poudre pour usage parentéral SC IM  
-*Hæmophilus influenzae* b, coqueluche,  
diphtérie, tétanos, poliomyélite  
Pent-Hibest préparation injectable SC IM  
Pentacoq préparation injectable SC IM

## II-6-Calendrier des vaccinations

Des recommandations vaccinales nouvelles ou modifiées ont été formulées par le Comité technique des vaccinations au cours de l'année 95.

## II-6-1-Recommandations générales

Une deuxième vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à 11-13 ans pour les filles et les garçons est introduite afin d'éviter dans les années à venir, l'émergence d'épidémies chez de jeunes adultes. Le rattrapage des non-vaccinés de cette tranche d'âge et le renforcement de l'immunité de ceux déjà vaccinés (effet de rappel), ou des non-répondeurs primaires pour ces 3 maladies, devrait permettre d'enrayer la rubéole congénitale.

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée systématiquement pour les adolescents et les nourrissons. Deux schémas vaccinaux existent : en 3 injections (2 injections à 1 mois d'intervalle, la troisième 6 mois après la première), ou en 4 injections (3 injections à 1 mois d'intervalle, la quatrième 1 an après la première). Ce dernier schéma doit être impérativement appliqué aux personnes à risques professionnels et pour des indications particulières. Un rappel tous les 5 ans n'est recommandé que dans le cas de risque particulier ou de situation professionnelle à risque.

Pour la vaccination contre l'hépatite A, une recommandation visant les personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective a été rajoutée.

## II-6-2-Risques professionnels

### *II-6-2-1-Vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé*

Personnels visés par l'article L. 10 du code de la Santé publique, loi du 18 Janvier 1991 :

Tétanos-polio : tous les 10 ans ;

Diphtérie : à l'embauche si la vaccination date de plus de 10 ans ;

Hépatite B : 3 injections à 1 mois d'intervalle, rappel 1 an après, puis tous les 5 ans ;

Typhoïde : 1 injection, rappel tous les 3 ans pour les personnels de laboratoire.

Personnels des établissements de santé et autres visés par le décret d'application de l'article L. 215 du code de la Santé publique :

BCG : après 2 vaccinations par le BCG réalisées par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermoréaction à la tuberculine négative sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales.

### ***II-6-2-2-Vaccinations recommandées***

Leptospirose : égoutiers, employés de voirie, gardes-pêche, travailleurs agricoles, en particulier des rizières, personnels de traitement des eaux usées (risque d'exposition évalué par le médecin du travail) ;

Rage : services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être, équarisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des laboratoires ;

Hépatite A : sujets exposés 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 (risque d'exposition évalué par le médecin du travail), personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

### **II-6-3-Recommandations particulières**

Vaccination contre l'hépatite B : nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag Hbs, insuffisants rénaux, hémophiles, polytransfusés, entourage familial de sujets porteurs de l'Ag Hbs, partenaires sexuels de sujets porteurs de l'Ag Hbs, sujets ayant des partenaires sexuels multiples, toxicomanes utilisant des drogues parentérales, voyageurs en zones d'endémie.

Vaccination grippale : tous les ans : personnes âgées de plus de 70 ans, insuffisants cardio-vasculaires et respiratoires, sujets drépanocytaires.

Vaccination pneumococcique : tous les 5 ans pour les sujets splénectomisés, les drépanocytaires, les patients atteints de syndrome néphrotique ou porteurs d'une brèche ostéoméningée. De plus, cette vaccination est recommandée aux sujets susceptibles d'être fréquemment hospitalisés, tout particulièrement les insuffisants respiratoires et patients ayant un terrain alcool-tabagique.

Vaccination contre l'hépatite A : adultes non immunisés voyageant en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, et les personnes exposées à des risques particuliers.

Vaccination contre la typhoïde : voyageurs en zone d'endémie, à partir de l'âge de 5 ans.

Vaccination contre la fièvre jaune : chez les voyageurs et en particulier chez les résidents en zone d'endémie, à partir de l'âge de 6 mois. Les femmes enceintes pourront être vaccinées après l'accouchement, sauf circonstances épidémiologiques particulières. La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire en Guyane.

Vaccination contre la diphtérie : chez les voyageurs en zone d'endémie.

Vaccination contre le méningocoque (A et C) : enfants de plus de 18 mois et adultes jeunes se rendant dans des zones à risque d'épidémie.

#### II-6-4-Tableaux synoptiques

Calendrier vaccinal 1996-97		
Dès le 1 <sup>er</sup> mois	BCG	La vaccination <b>BCG précoce</b> est réservée aux enfants vivant dans un milieu à risques. La vaccination par le BCG doit être pratiquée <b>avant l'entrée en collectivité</b> incluant la garde par une assistante maternelle. L'épreuve tuberculinique doit être pratiquée 3 à 12 mois plus tard.
A partir de 2 mois	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, <i>Hæmophilus influenzae b</i>  Hépatite B  1 <sup>ère</sup> injection	Le vaccin <b>polio injectable</b> est recommandé, surtout pour les primo-vaccinations, en réservant le vaccin polio oral pour des situations épidémiques ou en rappel
3 mois	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, <i>Hæmophilus influenzae b</i>  Hépatite B  2 <sup>ème</sup> injection	
4 mois	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, <i>Hæmophilus influenzae b</i>  Hépatite B  3 <sup>ème</sup> injection	
A partir de 12 mois	Rougeole, oreillons, rubéole	La vaccination associée <b>rougeole-oreillons-rubéole</b> est recommandée de façon indiscriminée pour les <b>garçons</b> et les <b>filles</b> . <b>La vaccination contre la rougeole</b> doit être pratiquée plus tôt, à partir de 9 mois pour les enfants vivant en collectivité, suivie d'une revaccination 6 mois plus tard en association avec les oreillons et la rubéole. En cas de menace d'épidémie dans une collectivité d'enfants, on peut vacciner tous les sujets supposés réceptifs, de plus de 9 mois. La vaccination immédiate peut être efficace si elle est faite moins de 3 jours après le contact.

16-18 mois	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, <i>Hæmophilus influenzae</i> b 1 <sup>er</sup> rappel Hépatite B 4 <sup>ème</sup> injection	Lors du 1 <sup>er</sup> rappel on peut, si nécessaire, faire en un site d'injection séparé, la <b>vaccination associée rougeole-oreillons-rubéole</b> .
Avant 6 ans	BCG	La vaccination par le <b>BCG</b> doit être pratiquée pour l' <b>entrée en collectivité</b> . L'épreuve tuberculique doit être pratiquée 3 à 12 mois plus tard.
6 ans	Diphtérie, tétanos, polio, 2 <sup>ème</sup> rappel Rougeole, oreillons, rubéole	La vaccination associée <b>rougeole-oreillons-rubéole</b> est recommandée chez les enfants n'ayant pas encore été vaccinés. L'entrée à l'école est une bonne occasion de vacciner éventuellement le même jour que pour <b>diphtérie, tétanos, polio et/ou BCG</b> .
11-13 ans	Diphtérie, tétanos, polio, 3 <sup>ème</sup> rappel Rougeole, oreillons, rubéole  Hépatite B  BCG	Pour tous les enfants, garçons et filles, non vaccinés et n'ayant pas eu la maladie, en primo-vaccination ou en <b>2<sup>ème</sup> injection pour les enfants vaccinés</b> . Soit 1 injection de rappel si la vaccination complète a été pratiquée dans l'enfance, soit un schéma complet (en 3 ou 4 injections : cf. ci-dessus). Les sujets aux tests tuberculiques négatifs, vérifiés <b>par IDR</b> , seront vaccinés ou revaccinés (1).
16-18 ans	Diphtérie, tétanos, polio, 4 <sup>ème</sup> rappel Rubéole pour les jeunes femmes non vaccinées  Epreuve tuberculique suivie du BCG en cas de négativité	La vaccination contre la rubéole est recommandée, par exemple lors d'une visite de contraception ou pré-nuptiale ; la sérologie préalable et post-vaccinale n'est pas utile. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante (1 <sup>er</sup> mois) et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique. Si la sérologie prénatale est <b>négative ou inconnue</b> , la vaccination devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, <b>avant la sortie de la maternité</b> .
18-70 ans	Tétanos, polio Hépatite B  Rubéole	Tous les 10 ans. Tous les 5 ans (uniquement en cas de situation à risque ou à risque d'exposition). Pour les femmes non vaccinées jusqu'à 45 ans.
A partir de 70 ans	Tétanos, polio Vaccinonn grippale	Tous les 10 ans. Annuelle.

(1) Après 2 vaccinations par le BCG réalisées par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermoréaction à la tuberculine négative sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales.

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. (108)

Vaccin	Primo-vaccination	Rappels
BCG	Avant l'entrée dans une collectivité d'enfants Au plus tard avant l'âge de 6 ans Une épreuve tuberculique de contrôle doit être pratiquée 3 à 12 mois plus tard La vaccination précoce (dès le 1 <sup>er</sup> dans un milieu	Pas de rappel  mois) est réservée aux enfants vivant exposé
Diphtérie	2 mois : 1 <sup>ère</sup> injection 3 mois : 2 <sup>ème</sup> injection 4 mois : 3 <sup>ème</sup> injection	Rappel obligatoire : 6-18 mois Rappel : 6 ans Rappel : 11-13 ans
Tétanos	2 mois : 1 <sup>ère</sup> injection 3 mois : 2 <sup>ème</sup> injection 4 mois : 3 <sup>ème</sup> injection	Rappel obligatoire : 6-18 mois Rappel : 6 ans Rappel : 11-13 ans Après 18 ans, rappels recommandés tous les 10 ans
Polio	2 mois : 1 <sup>ère</sup> injection 3 mois : 2 <sup>ème</sup> injection 4 mois : 3 <sup>ème</sup> injection  Le vaccin polio injectable est le seul	Rappel obligatoire : 6-18 mois Rappel : 6 ans (obligatoire si la primo-vaccination est faite avec le vaccin oral) Rappel : 11-13 ans Après 18 ans, rappels recommandés tous les 10 ans recommandé pour les primo-vaccinations
Coqueluche	2 mois : 1 <sup>ère</sup> injection 3 mois : 2 <sup>ème</sup> injection 4 mois : 3 <sup>ème</sup> injection	Rappel : 16-18 mois
Rougele	A partir de 12 mois (1 injection) A 6 ans pour les enfants non encore vaccinés	Rappel : 11-13 ans
Rubéole	A partir de 12 mois (1 injection) A 6 ans pour les enfants non encore vaccinés A 11-13 ans ou à 16-18 ans pour les jeunes filles non vaccinées Entre 18 et 45 ans pour les femmes non vaccinées et qui ne sont pas naturellement immunisées	Rappel : 11-13 ans
Oreillons	A partir de 12 mois (1 injection) A 6 ans pour les enfants non encore vaccinés A 11-13 ans pour les enfants non vaccinés et n'ayant pas eu la maladie	



Hépatite B	Soit : 2 mois : 1 <sup>ère</sup> injection 3 mois : 2 <sup>ème</sup> injection 4 mois : 3 <sup>ème</sup> injection 16-18 mois : 1 <sup>er</sup> rappel Soit : 2 mois : 1 <sup>ère</sup> injection 3 mois : 2 <sup>ème</sup> injection 6 mois : 1 <sup>er</sup> rappel	2 <sup>ème</sup> rappel : 6 ans 3 <sup>ème</sup> rappel : 11-13 ans 4 <sup>ème</sup> rappel : 18 ans Après 18 ans, rappels recommandés tous les 5 ans
Hæmophilus b	2 mois : 1 <sup>ère</sup> injection 3 mois : 2 <sup>ème</sup> injection 4 mois : 3 <sup>ème</sup> injection	Rappel : 16-18 mois
Grippe	A partir de 70 ans	Tous les ans

### III-Les vaccins du futur

#### III-1- Quelques vaccins en cours de mise au point

Si la majorité des vaccins utilisés en France couvrent la plupart des risques infectieux du territoire, il n'en reste pas moins un nombre plus que conséquent de maladies dites "exotiques" qui sont objets de la recherche vaccinale.

L'intérêt de tels vaccins pour la population française semble d'une importance limitée puisque le contact avec ces maladies n'a pour la plus grande part jamais lieu.

Cependant, deux bénéfices évidents pourront en être tirés. Primo, comme nous l'a donné l'exemple de la variole, une éradication de telle ou telle affection peut avoir lieu uniquement si une politique cohérente de santé à l'échelon mondial est envisagée. Secundo, les moyens de transport aérien étant de moins en moins chers et le niveau de vie des populations des pays développés augmentant, les destinations vers les pays en développement se multiplient. Conséquemment, la probabilité de contact avec des agents infectieux ou des parasites "exotiques" est de plus en plus grande.

L'apparition de nouveaux vaccins dirigés contre des agents pathogènes (parasites, bactéries ou virus) nous concernent donc, aussi bien d'un point de vue indirect que de façon intéressée.

Nous allons donc dans ce chapitre nous intéresser brièvement à quelques-uns des vaccins en cours d'étude dans le monde.

#### III-1-2-La shigellose

La shigellose provoque 600000 décès d'enfant par an dans le monde. Ce type de dysenterie est endémique. Elle est la cause d'épidémies dans les pays en développement, particulièrement dans les populations de réfugiés.

L'importance de la mortalité ainsi que l'apparition de souches de *Shigella* pharmacorésistantes a rendu nécessaire l'activation de recherche de vaccins préventifs efficaces.

Quatre espèces de shigella sont importantes du point de vue clinique, mais la plupart des cas graves sont dus à 2 espèces -*S. dysenteriae* et *S. flexneri*- et à 5 sérotypes. *S. sonnei* est la principale cause de maladie endémique dans les pays industrialisés, causant plus de 90 % des shigelloses notifiées.

Plusieurs vaccins expérimentaux ont été mis au point contre une ou plusieurs espèces de shigellose. Leur administration se fait soit par injection, soit par voie orale.

Il s'agit de :

- vaccin polysaccharidique conjugué injectable, comprenant des polysaccharides des 3 souches citées ci-dessus, liés soit à une protéine recombinante, soit à une anatoxine tétanique porteuse (en cours d'essai de phase III) ;

- vaccin monovalent contenant des polysaccharides de *S. sonnei* liés à une protéine recombinante ;

- vaccin ribosomal injectable basé sur *S. sonnei* ;

- vaccin oral obtenu par délétion génétique du pouvoir pathogène de *S. dysenteriae* et *S. flexneri* ;

- vaccin recombinant oral dans lequel les gènes codent pour les antigènes protecteurs de *S. flexneri* qui sont insérés dans un vecteur (*Escherichia coli*).

A l'heure actuelle, il semble que la vaccination par voie parentérale ne soit guère efficace.

Si les vaccins par voie orale contre les shigelloses aboutissent, il deviendra peut-être possible de mettre au point un vaccin associé qui protégerait des rotavirus, des shigelloses, de l'*Escherichia coli* entéro-invasive, du choléra et de la typhoïde. (2)(16)(109)

### **III-1-3-*Escherichia coli* entéro-invasive**

*Escherichia coli* entéro-invasive (ETEC) est la cause de 300000 à 700000 décès d'enfants de moins de 5 ans par an dans les pays en développement, soit entre 10 et 20 % du total mondial des décès par diarrhée dans ce groupe d'âge. La contamination se fait par les aliments, l'eau et par le contact avec des personnes infectées.

La mise au point d'un vaccin oral recombinant, composé des antigènes qui empêchent la bactérie de s'implanter dans les intestins, est actuellement en essai de phase II en Egypte et au Pérou.

Si l'ETEC provoque environ 400 millions de cas de diarrhée par an dans les pays en développement, c'est aussi la cause principale de diarrhée du voyageur. La mise au point d'un tel vaccin intéresse donc particulièrement les laboratoires, puisqu'en plus du marché des pays en développement, ceux-ci pourront rentabiliser largement leurs recherches auprès d'une riche clientèle de touristes occidentaux. (2)(16)(110)

### III-1-4-La bilharziose

La bilharziose est la maladie tropicale la plus répandue après le paludisme. Sa transmission se fait par des mollusques spécifiques qui vivent en eau douce et dont l'extension géographique détermine celle du parasite : *Schistosoma mansoni*, *haematobium*, *japonicum* ou *intercalatum*. L'infestation de l'homme ne nécessite qu'un contact de quelques secondes avec la peau. Le parasite se développe en un vers producteur de nombreux œufs responsables de maladies chroniques voire mortelles causées par des granulomes, des fibroses.

Quelques 260 millions d'adultes et d'enfants sont infectés par les schistosomes, 20 millions d'entre eux souffrent d'une forme grave et on estime que 300000 personnes en meurent chaque année. En Egypte, la schistosomiase liée au cancer constitue la principale cause de décès chez les hommes de 20 à 44 ans.

Actuellement, le médicament de choix pour traiter la maladie est le Praziquantel®, thérapie coûteuse pour les pays concernés, et n'empêchant pas une réinfestation de l'individu. D'où l'intérêt de la mise au point de techniques de prophylaxie.

Plusieurs vaccins expérimentaux ont été préparés jusqu'ici, dont 6 ont été estimés particulièrement prometteurs après des essais sur l'animal. Ils utilisent les antigènes protecteurs du parasite *Schistosoma mansoni*, dont 2 protéines musculaires, 2 enzymes et 2 molécules de surface. Ces divers antigènes ont pu être synthétisés par recombinaison génétique dans divers microorganismes : *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *virus de la vaccine*.

Un programme international de recherche, associant des organismes internationaux (OMS, Banque Mondiale, Programme des Nations-Unies pour le Développement) à divers pays (Etats-Unis, Egypte), est chargé de choisir le vaccin candidat le plus prometteur afin d'effectuer des essais de grande ampleur. L'équipe française dirigée par A. Capron (Institut Pasteur, Lille) travaille sur la glutathion S-transférase, une protéine de *S. mansoni*, identifiée comme une cible antigénique majeure. Des essais menés sur animaux ont montré une réduction de

75 à 90 % de la fécondité parasitaire chez les animaux vaccinés. Cette efficacité chez l'animal semble augurer la mise au point d'un vaccin humain très prochainement. (2)(16)(109)(111)

### III-1-5-La dengue

La dengue, appelée aussi "grippe des tropiques" en raison de signes cliniques pseudo-grippaux, est une affection virale transmise par le moustique (*Aedes ægypti*, *A. albopictus*, *A. polynesiensis*...). Cette maladie est endémique dans plus de 100 pays et provoque fréquemment des épidémies.

Si la forme classique reste de peu d'incidence sur la mortalité, la forme hémorragique d'apparition relativement récente a un taux de mortalité de 5 %, si elle est diagnostiquée suffisamment tôt.

De plus, il n'existe pas d'immunité croisée entre les 4 sérotypes (type 1 : Hawaï 1954, type 2 : Papouasie-Nouvelle Guinée 1956, type 3 et 4 : Philippines 1956). Au contraire, une précédente infection augmente le risque de contracter une dengue hémorragique lors d'un deuxième épisode de la maladie. D'où les recherches sur des vaccins conférant une immunité vis à vis des 4 types de virus.

Un prototype de vaccin tétravalent vivant atténué a été mis au point au moyen des méthodes classiques de culture cellulaire. Les premières études ont démontré une bonne immunogénicité et des essais de phase III sont en cours en Thaïlande.

D'autres approches, basées sur des techniques génétiques, sont à l'étude. Des vaccins candidats bivalents, utilisant le virus de la dengue 4 comme support pour l'expression des antigènes viraux des types 1, 2 ou 3, ont fait preuve d'un bon pouvoir immunogène. Un vaccin recombinant, utilisant le virus de la fièvre jaune (appartenant à la même famille des arbovirus) comme vecteur des gènes codant pour les 4 types de virus de la dengue, est à l'étude au Brésil.

L'urbanisation anarchique de bon nombre de pays ainsi que la multiplication des échanges internationaux, ont favorisé le développement du vecteur et par conséquent l'étendue de la zone d'endémie. Deux milliards et demi de personnes sont aujourd'hui exposées à cette maladie et cela est valable aussi bien pour les autochtones que pour le nombre grandissant de voyageurs internationaux. (2)(16)(112)(113)

### III-1-6-Le paludisme

Il se produit entre 300 et 500 millions de cas de paludisme chaque année dans les pays en développement, et on estime à plus de 1,5 million le nombre de décès liés à cette maladie. L'Afrique compte à elle seule 90 % des cas, alors que parmi les

10 % restant, plus des deux tiers ont lieu dans 6 pays : le Brésil, la Colombie, les îles Salomon, l'Inde, le Sri Lanka et le Viet Nam.

Le paludisme est une maladie due à 4 types de parasites, mais la majorité des infections et des décès sont dus à *Plasmodium falciparum*. Le cycle de vie complexe de ce parasite (un stade de contamination sanguine puis hépatique par piqûre de moustique, un stade érythrocytaire asexué, un stade sexué durant lequel d'autres moustiques se contaminent en se nourrissant du sang humain) en fait un problème majeur pour développer un vaccin. En effet, ce vaccin idéal devrait être un "cocktail" agissant sur les 3 stades, évitant aussi bien l'infection que la transmission.

Plusieurs vaccins candidats sont à l'étude dans le monde, dont les 2 exemples suivants sont les plus ambitieux.

Le plus célèbre d'entre eux, de part la médiatisation dont il a été l'objet, est sans aucun doute celui du Dr M. Patarroyo, le SPf66 (pour la 66<sup>ème</sup> combinaison du vaccin Synthétique de *Plasmodium falciparum*). Il est constitué de 3 protéines de synthèse correspondant à des sites antigéniques majeurs du premier et deuxième stade du parasite. Le vaccin a été évalué chez l'homme en 1994, en Amérique du Sud et en Tanzanie. Les taux de protection variaient de 31 à 55 %. Mais de récentes enquêtes menées en Gambie et en Thaïlande ont montré une efficacité respectivement de 8 % et 0 %. Néanmoins des controverses persistent. Le vaccin testé n'a pas été produit en Colombie (pays du Dr Patarroyo) ; la formule utilisée par l'équipe américaine ayant testé le vaccin en Thaïlande était cependant conforme à la formule initiale. Autre possibilité d'explication : la variabilité des souches du parasite. La polémique porte aussi sur le tort que l'on aurait voulu faire à ce "petit médecin du tiers monde", qui en plus a fait don de sa découverte à l'O.M.S.. De nouvelles évaluations sur un vaccin de deuxième génération vont être entreprises.

Un autre "vaccin cocktail", le NYVAC Pf7, est étudié par la WRAIR (Walter Reed Army Institute of Research). Il s'agit d'un vaccin recombinant fondé sur un poxvirus de la vaccine atténuée, sur lequel sont greffés par génie génétique 7 gènes différents provenant des 3 stades du cycle du parasite. Il vise à protéger de l'infection comme de la transmission.

Le développement d'une résistance de plus en plus grande aux médicaments prophylactiques habituels, fait de la recherche de nouvelles solutions un enjeu majeur pour la population des pays d'endémie.

Notons toutefois que les pays occidentaux ne sont pas épargnés par le problème du paludisme. Les cas importés ne sont pas négligeables. Par exemple en France, on estime à 3600 le nombre de cas annuels, principalement chez les étrangers originaires des pays d'endémie (54 %), le reste étant dû à des contaminations lors de voyages d'affaire ou touristiques. (114)

Malheureusement, la maladie frappe en très grande majorité les populations des pays en développement, c'est à dire à très faible pouvoir d'achat. Pour l'industrie occidentale, l'enjeu commercial reste peu attractif. Pour preuve, le fait que les équipes travaillant sur le sujet sont pratiquement toutes issues du secteur public. Vers la découverte d'antipaludéens plus efficaces (mais l'expérience de la course bactéries versus antibiotiques commence à démontrer les limites de la recherche) ou bien d'un vaccin antipaludéen, toujours est il que des mesures simples de prévention (moustiquaire imprégnée d'insecticide, amélioration de l'assainissement, baisse du nombre des sources d'eau, lieu de reproduction des moustiques...) restent des moyens efficaces pour réduire le risque d'infestation des populations. (2)(16)

### III-1-7-Le V.I.H.

L'infection à V.I.H. est un des défis majeurs de la vaccinologie.

Les capacités de mutation du rétrovirus, le nombre important de type de virus (au moins 8 types et 20 sous-types), l'absence de modèle animal, les différentes voies de contamination, l'absence d'exemple humain de guérison de la maladie, la différence entre les isolats de virus étudiés en laboratoire et les souches sauvages et le fait même que le virus neutralise le système de défense de l'organisme qu'il infecte, tous ces facteurs font du V.I.H. un véritable "casse-tête" pour les chercheurs.

De plus, les fonds servant à la recherche d'un vaccin sont de plus en plus restreints, ceci à cause du peu de résultats obtenus. La plupart des laboratoires pharmaceutiques tendent à se dégager de cette recherche vaccinale, le succès d'une découverte d'un vaccin étant des plus hypothétique, tout du moins à moyen terme. Ce phénomène risque malheureusement de s'amplifier suite au succès de la trithérapie (2 anti-reverse transcriptases plus 1 antiprotéase associés).

Cependant le vaccin reste la seule mesure efficace face à cette pandémie, les mesures préventives ayant montré leurs limites. C'est pourquoi des structures se mettent en place afin de pérenniser et de coordonner cette recherche. Ainsi en Janvier 1996 fut créé l'I.A.V.I., l'International Aids Vaccine Initiative.

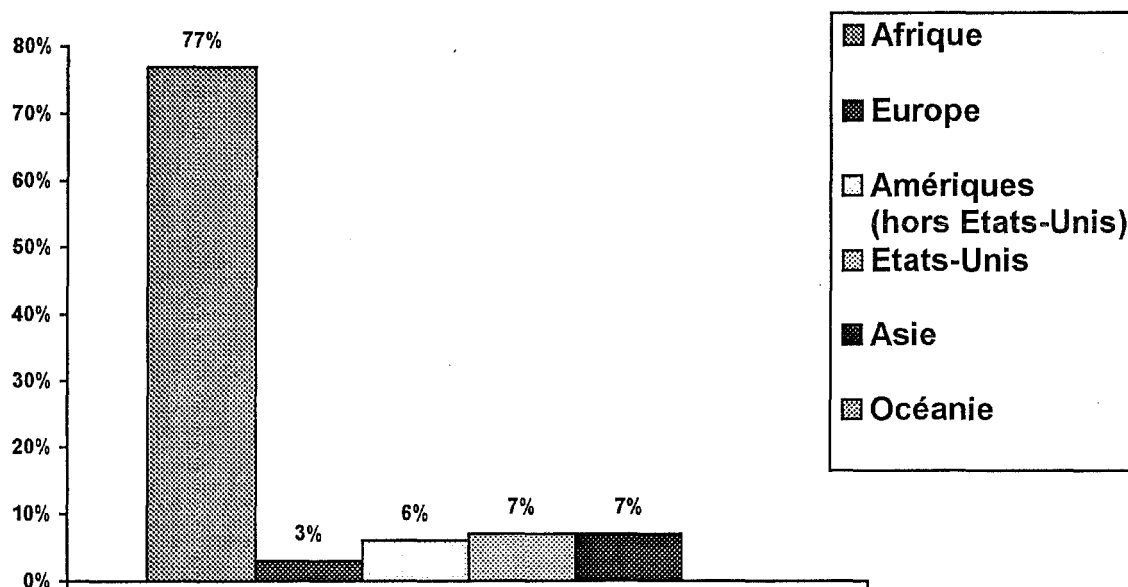
Les actuelles voies de recherche portent surtout sur le sous-type B du V.I.H.-1. Ce sous-type est en effet le principal virus retrouvé aux Etats-Unis et en Europe, alors qu'il est peu courant dans la plupart des pays en développement où l'incidence du V.I.H. est la plus élevée.

Ces vaccins expérimentaux comprennent entre autres : des vaccins sous-unités recombinants composés de protéines de l'enveloppe du virus (gp 120, gp 160), de la glycoprotéine transmembranaire (gp 41) ou de la boucle V3 de l'enveloppe

(malheureusement hypervariable) du V.I.H. ; des vaccins recombinant composés de virus ou de bactéries recombinant vivants exprimant une ou plusieurs des protéines du V.I.H. ; des vaccins synthétisés chimiquement à partir d'un fragment de protéine du V.I.H. ; la mise au point éventuelle de vaccins vivants atténués ou à virus entiers tués.

Des recherches sur un vaccin anti-V.I.H.-2 commencent à se développer.

Selon l'O.M.S., la majorité des personnes aujourd'hui contaminées par le V.I.H. vit en Afrique subsaharienne, puis suit l'Asie. Les pays occidentaux voient quant à eux une décrue de l'épidémie suite aux mesures de prophylaxie.



**Cas de S.I.D.A. chez l'adulte et l'enfant,  
depuis le début des années 1980 jusqu'à mi-1996  
(source ONUSIDA)**

L'infection à V.I.H. continue à se répandre à une vitesse alarmante. En 1994, il s'est produit 2,5 millions de nouvelles infections dans le monde, soit environ 5 nouvelles infections toutes les minutes (7500 infections par jour). On estime qu'aujourd'hui, près de 30 millions de personnes sont infectées par le virus, dont plus de 7 millions de S.I.D.A..

Bien que, devant les mauvais résultats obtenus, la recherche d'un vaccin anti-H.I.V. soit remise en cause, le futur vaccin anti-V.I.H. aura pour lui un avantage des plus convaincant, son coût. Le traitement actuel par une trithérapie revient effectivement à une somme comprise entre 12000 et 20000 dollars par an, ce qui en fait une thérapie hors de portée de bon nombre de malades. L'orientation vaccinale est donc certainement la voie de l'avenir pour enrayer la pandémie due au V.I.H.. (2)(16)(115)(116)(117)

### III-1-8-Le virus respiratoire syncytial

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est responsable chaque année d'environ 900000 décès, principalement chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le virus est extrêmement contagieux et une infection antérieure ne protège pas des infections qui ont lieu par la suite. Le VRS est fréquemment associé à des bactéries telles que *Streptococcus pneumoniae* et *Hæmophilus influenzae* b.

La mise au point d'un vaccin remonte aux années 60, mais à cette époque, le vaccin candidat s'était montré néfaste puisqu'après vaccination, les sujets exposés plusieurs années après au VRS développaient une forme grave de la maladie.

De nouvelles approches de recherche sont actuellement en cours.

Un vaccin vivant atténué utilisant une souche bovine est en cours d'essai aux Etats-Unis.

La culture à basse température du VRS permet une inactivation du pouvoir pathogène du virus, mais l'immunogénicité n'est pas démontrée.

La mise au point d'un vaccin sous-unités composé de protéines virales purifiées du VRS est aussi étudié.

Une autre voie d'immunisation du nourrisson consiste à vacciner les femmes en âge de procréer, permettant ainsi une protection par transfert passif d'anticorps maternels par la voie placentaire puis par le lait maternel. Les enfants seraient ainsi protégés, du moins pendant leur première année de vie.

Le développement d'un tel vaccin intéresse fortement l'industrie pharmaceutique, cette affection représentant une potentialité non négligeable pour tous les enfants des pays développés. Rien qu'aux Etats-Unis, la maladie entraîne environ 91000 hospitalisations et 4500 décès chaque année, principalement chez les moins de un an. A fortiori, les enfants des pays en développement y sont exposés. Il est à souhaiter que eux aussi pourront bénéficier d'un tel vaccin, les gouvernements de ces pays étant très sensibles au coût de l'ajout de ce futur vaccin dans les calendriers du PEV.

### III-1-9-L'encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise est une infection virale transmise par un moustique du genre *Culex* qui se reproduit dans les eaux des rizières. Elle sévit dans de nombreux pays d'Asie, notamment en Inde, en Chine, au Japon, et est responsable de 10000 à 50000 cas par an avec un taux de mortalité allant de 10 à 40 %. Environ 30 % des malades conservent des séquelles neurologiques.



Deux types de vaccin existent actuellement, un japonais (produit depuis 1964) et un chinois (1967). Ce sont des vaccins inactivés dont l'immunogénicité est très bonne (supérieur à 90 %), mais nécessite plusieurs rappels ce qui en rend la compliance délicate. De plus leur coût est assez élevé, ce qui en fait des vaccins peu utilisés dans les pays en développement. Alors qu'utilisé à petite échelle en Inde, dans la République de Corée et à Taïwan, le vaccin a été intégré dans le PEV d'un seul pays : la Thaïlande.

La Chine a réussi à mettre au point un vaccin vivant atténué dont l'efficacité est équivalente aux vaccins tués, ne nécessitant qu'une dose, suivie d'un rappel après un an. Sa large diffusion (20 millions de doses distribuées chaque année aux enfants) à la population chinoise, bien que discutable d'un point de vue éthique, fera rapidement apparaître son potentiel d'innocuité. Si celle-ci est satisfaisante, ce vaccin pourra être intégré au PEV de nombreux pays, son coût de fabrication étant très faible (0,03 dollars par dose).

D'autres recherches ont lieu sur un vaccin recombinant et sur la mise au point d'un vaccin associé fièvre jaune / encéphalite japonaise.

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. 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. Le risque est estimé actuellement à un cas par million de voyageurs.

Aucun vaccin n'est actuellement commercialisé dans les pays de la C.E.E..

(2)(16)(118)(119)

### III-1-10-Cancers et vaccination

De nombreux axes de recherche portent aussi sur la prévention et même le traitement des cancers par la vaccination.

A ce titre, le vaccin antihépatite B peut être considéré comme le premier vaccin "anticancer". Comme nous l'avons vu au chapitre concernant cette vaccination, une part non négligeable des personnes infectées (45 sur 10000 porteurs du VHB) développeront un hépatocarcinome. La prophylaxie vaccinale est donc un moyen efficace d'empêcher cette maladie.

La découverte relativement récente de la bactérie dorénavant considérée comme la principale cause d'ulcère gastroduodéal, *Helicobacter pylori*, a permis de développer une nouvelle approche thérapeutique. La trithérapie orale (associant un antisécrétoire et deux antibiotiques) a fait preuve d'efficacité. Mais devant le

coût du traitement, l'éventuel développement de formes de résistance aux antibiotiques et les effets indésirables qu'ils provoquent, plusieurs équipes ont essayé de mettre au point un vaccin oral anti-*Helicobacter pylori*. Une étude testant un vaccin à base d'uréase, UreAB (Oravax-PMC), a démontré une action thérapeutique vis à vis de la bactérie.

L'OMS a estimé que *H. pylori*, en dehors du fait qu'elle était un agent causal des ulcères gastroduodénaux, est responsable de plus de 500000 cas de cancer stomacal dans le monde. A ce titre, le vaccin candidat contre *H. pylori* peut être considéré comme un vaccin "anticancer" thérapeutique.

La vaccination est aussi testée en tant que thérapie dans certains cancers.

La moitié des cancers sont dus à une mutation ou une déplétion du gène tumeur-supresseur p53. En outre, ces cancers déficients en p53 sont souvent résistants à la chimiothérapie et à la radiothérapie. La protéine p53 empêche les cellules de dupliquer l'ADN endommagé par l'ADN étranger qui se serait glissé dans la cellule (un ADN viral par exemple), soit en arrêtant la division cellulaire jusqu'à la réparation, soit en induisant la mort cellulaire programmée.

Les adénovirus responsables d'infections respiratoires relativement bénignes, doivent inactiver la protéine p53 pour se répliquer dans les cellules infectées. Ils le font grâce à leur protéine adénovirale E1B qui se lie à la protéine p53 et en bloque la fonction. Lorsque la réplication virale a lieu, la cellule est lysée et des milliers de nouveaux virus sont libérés et vont infecter les cellules voisines. C'est sur cette base que des chercheurs (Bischoff et coll., Onyx Pharmaceuticals, Richmond, Californie) ont eu l'idée d'employer un adénovirus mutant, produit par génie génétique, qui n'exprime pas la protéine E1B. Le virus ne se réplique que dans les cellules déficientes en p53, c'est à dire les cellules malignes, et les détruit. Après de probants résultats chez la souris, un essai de phase I est en cours chez des patients atteints d'un cancer bucco-pharyngé réfractaire au traitement conventionnel. Si elle s'avère concluante, cette technique pourrait être employée dans divers types de cancer : cancers du foie, du cerveau, de l'ovaire, du pancréas, du col utérin, de la vessie. (120)

Des auteurs britanniques ont mis au point une technique d'immunothérapie du cancer du col utérin utilisant un virus de la vaccine recombinant, codant pour des séquences modifiées E6 et E7 de papillomavirus de types 16 et 18. Environ 90 % des cancers du col utérin (qui lui même représente 15 % de tous les décès par cancer) sont corrélés à la présence de papillomavirus. Les protéines E6 et E7 sont responsables, en coopération avec des oncogènes activés, de la transformation maligne des cellules. L'injection du virus recombinant permettrait aux patientes de développer une réponse immunologique spécifique au papillomavirus. L'essai

mené chez 8 patientes est de trop faible importance pour tirer des conclusions sur l'efficacité du traitement, néanmoins les résultats sont prometteurs et conduisent donc à d'autres investigations. (121)(122)(123)

De même, une équipe new-yorkaise a testé chez 6 patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules, une immunothérapie à base d'anticorps anti-idiotypes. Au niveau de ces tumeurs pulmonaires, il existe le ganglioside GD3. Les chercheurs ont donc tenté une immunisation anti-GD3. Pour cela, ils ont utilisé un anticorps monoclonal anti-idiotype de souris appelé BEC2, qui mime les effets de GD3 et qui est capable d'induire la fabrication d'anticorps anti-GD3. En plus, les patients recevaient du BCG en tant qu'adjuvant. La médiane de survie observée a été de 36 mois, contre 16 mois avec les traitements classiques.

Le mélanome fait aussi l'objet d'une étude quant au traitement par immunisation active, avec des résultats eux aussi prometteurs. (124)

Les exemples pourraient être multipliés. La voie aussi bien à visée prophylactique que thérapeutique de la stimulation immunologique des patients, est donc plus que prometteuse. Si tous les facteurs de risque sont contrôlés, non seulement elle permettra des traitements moins traumatisants que la chimiothérapie ou la radiothérapie, mais en plus elle sera nettement plus spécifique vis à vis des tissus malades. Le patient apprendra donc à lutter "par lui même" contre sa maladie.

Depuis les découvertes jennérienne et pasteurienne, on peut dire que la vaccinologie n'avait pas connu de réelle (r)évolution. Les années 90 pourraient bien être celles marquant une nouvelle étape dans le progrès de la vaccination. En effet, le génie génétique est venu bouleverser les techniques de synthèse des vaccins.

L'approfondissement des connaissances du génôme bactérien, viral et parasitaire a permis une meilleure connaissance des antigènes de ces micro-organismes. Cela va contribuer à une optimisation de la fabrication des vaccins existants en améliorant les procédés de fabrication, mais aussi en ouvrant la voie vers de nouvelles façons d'envisager la vaccination.

### ***III-2- Prospectives vaccinales ou les nouvelles techniques de vaccination***

Plusieurs méthodes inovantes ont déjà fait leurs preuves ou sont en phase expérimentale.

C'est ainsi qu'actuellement, deux vaccins recombinant (seulement pourrait on dire) sont commercialisés en France : le vaccin anti-hépatite B et le vaccin anticoquelucheux acellulaire.

La partie du génôme du micro-organisme, que l'on sait à l'origine de l'immunogénicité, est isolée de l'ADN grâce à des enzymes, puis est insérée dans un vecteur approprié en vue de sa multiplication, permettant ainsi d'obtenir des séquences d'ADN viral en quantité importante. Par exemple, le vaccin contre l'hépatite B est produit par recombinaison génétique soit dans une levure (*Saccharomyces cerevisiae*), soit dans des cellules de mammifères (lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois : CHO).

Plusieurs autres vaccins recombinants sont actuellement en cours d'évaluation dans des études cliniques : l'uréase d'*Helicobacter pylori*, la toxine tétanique, le virus de la grippe, l'hépatite A, les protéines gp 120 et gp 160 du HIV, la glycoprotéine gD de l'Herpes simplex virus, etc ...

### III-2-1-Les vecteurs vivants

Les vaccins vivants atténués ne peuvent pas toujours être fabriqués. C'est pourquoi une autre stratégie a été mise au point : l'emploi d'un vecteur vivant, un virus ou une bactérie, pouvant exprimer une ou plusieurs protéines d'un autre agent pathogène.

#### III-2-1-1-Les bactéries

La recherche sur l'utilisation de bactéries comme vecteur antigénique a montré que les espoirs attendus étaient trop ambitieux. En effet, l'expression des gènes étrangers à la surface des vecteurs s'est révélée trop faible pour permettre une réponse immunitaire suffisante. Mais les progrès vont bon train. Ainsi, la fusion du gène hétérologue à celui d'un gène de surface permettra sans doute de palier à cet inconvénient.

Reste le problème de l'atténuation des souches utilisées. Bien des vaccins candidats sont restés sans avenir de part le taux d'effets indésirables relevés, ainsi que par la trop faible immunogénicité consécutive à une atténuation trop importante.

L'avenir semble donc réservé à l'emploi de bactéries non pathogènes, voire commensales, telles *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*. (125)

### **III-2-1-2-Les virus**

Pour ce qui est de l'utilisation des virus en tant que vecteur, les avantages obtenus sont multiples. Tout d'abord, la simplicité du génôme viral permet une connaissance de l'ensemble des fonctions de celui-ci, ainsi que l'intégration facile de brins d'ADN voulus (dans la limite où ils ne représentent pas plus de 5 % de la totalité du génôme). Ces vaccins à médiation virale permettent aussi une réponse immunitaire par les lymphocytes cytotoxiques ainsi qu'une immunité locale.

Plusieurs types de virus sont actuellement mis à l'essai.

Les adénovirus, très répandus dans la nature, furent parmi les premiers testés. Des études portant sur l'administration de capsules gastro-résistantes contenant des adénovirus recombinant exprimant l'antigène de surface du virus de l'hépatite B n'ont pas donné les résultats escomptés.

Les poxvirus, dont un exemple célèbre est le virus de la variole, sont les objets actuels de recherches. Ainsi le virus de la vaccine, s'il se révèle exploitable, est plein d'avantages : l'éradication de la variole a montré son efficacité, sa production est de faible coût, elle est facile, et son administration est simple. De plus, son génôme permettrait l'intégration de plusieurs ADN étrangers, pouvant ainsi conduire à la production de vaccins recombinants polyvalents.

Des points de discussion persistent cependant : l'acceptabilité, l'inocuité de tels vaccins, en regard des effets indésirables observés avec les vaccins souches existants. Il faut donc approfondir la connaissance de la carte génétique de ces virus afin de déterminer les gènes responsables de la virulence ainsi que ceux entrant en ligne de compte dans la réplication intracellulaire chez l'hôte.

### **III-2-2-Autres vecteurs**

D'autres possibilités de vectorisation sont aussi à l'étude. La micro-encapsulation permettrait lors d'une administration orale, de protéger les antigènes d'une dégradation trop précoce, et de présenter de cet antigène aux cellules immunitaires du tube digestif.

Cette technique permettrait aussi de résoudre dans le futur le problème de l'administration des rappels. Ces microsphères pourraient être capables de libérer soit de façon continue, soit à des intervalles déterminés, des doses d'antigènes. De plus, la synthèse de vaccins multivalents serait aisée, ce par co-encapsulation de différents antigènes.

Des études chez l'animal ont donné des résultats prometteurs. Il n'en reste pas moins que le passage aux vaccins humains reste hypothétique, car on ne sait encore si les rudes procédés de micro-encapsulation préservent l'intégrité de la structure des antigènes (plus fragiles) utilisés en médecine humaine.

Au final, il semble bien que le choix de tel ou tel vecteur sera fonction de la maladie visée ainsi que du type d'immunité recherchée.

### III-2-3-L'ADN nu

La technique de l'ADN nu est elle aussi une voie du futur pour la vaccination. Il a été constaté que l'injection intramusculaire d'un plasmide recombiné permettait l'expression des protéines étrangères par les muscles du sujet. Les cellules musculaires deviennent ainsi des "usines à vaccin".

Cette méthode permettrait donc, de part la persistance dans l'organisme de l'antigène, une immunité de longue durée.

De plus, l'immunité induite est de type humorale (anticorps) et cellulaire (Th1 et CTL).

Autres avantages : la simplicité de préparation et de caractérisation, la possibilité de formuler des vaccins multivalents, le faible coût de production et surtout la possibilité d'action sur des germes à haut pouvoir de mutation (grippe, VIH).

Reste cependant des interrogations. Le plasmide étranger pourrait s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte en activant un oncogène ou en inhibant un gène suppresseur de cancer. De plus, une fois l'ADN injecté, serait-il possible de contrer d'éventuels effets indésirables ? De nombreux points d'ombre persistent et ce n'est qu'une recherche poussée et des phases expérimentales qui pourront apporter les éclaircissements souhaitables. (126)(127)(128)

Les recherches sur l'ADN recombinant ont tout d'abord été initiées afin de supprimer l'emploi de produits d'origine animale. Les premières applications ont concerné l'insuline et l'hormone de croissance. Le risque de contamination par un agent pathogène du receveur devenait ainsi pratiquement nul.

Puis les manipulations génétiques ont vu leurs applications se diversifier. Ainsi, les vaccins recombinants ont déjà leur place dans la médecine, aussi bien humaine que vétérinaire (cf. le vaccin animal contre la rage). L'application de ces techniques a aussi permis l'invention de plantes aux futures propriétés vaccinales (bananes contre l'hépatite B, pomme-de-terre contre le choléra).

Il est à souhaiter que ces différents progrès sauront démontrer leur innocuité et qu'ils permettront une prévention ou la guérison de nombreuses maladies, mais

surtout qu'ils seront accessibles à l'ensemble de l'humanité, condition sine qua non d'éventuelles éradications d'affections.

Récapitulatif des vaccinations par la technique de l'ADN recombinant pour certaines maladies cibles	
Essais cliniques	Evaluations précliniques
Cytomégalovirus Diphtérie Gonocoque H.I.V. Herpès simplex virus Hélicobacter pylori Grippe Maladie de Lyme Paludisme Parainfluenza virus Virus respiratoire syncytial Shigellose Allergies Cancers	Dengue Hépatite C Hépatite E Papillomavirus Méningocoque Hæmophilus influenzae Pneumocoque Rickettsie Shistomatose Tuberculose Tétanos Diabète Fertilité

Le développement fulgurant du génie génétique, ces dernières années, a mis fin à la concentration du débat autour des vaccinations systématiques traditionnelles. Il ne se passe désormais plus de mois sans que l'on annonce un nouveau vaccin ou une nouvelle combinaison vaccinale. Le concept même de vaccin est devenu flou, la frontière entre le préventif et le curatif allant en s'amenuisant. (129)

#### IV-De l'opposition vaccinale

Le détail des vaccinations existantes en France, ainsi que celles qui à plus ou moins long terme seront disponibles, a mis en évidence que bien des progrès restent à accomplir.

On est certes loin du vaccin idéal : une dose orale unique, à la naissance, donnant une immunité à vie contre toutes les maladies et sans effets indésirables.

Les progrès accomplis dans les sciences de la vie durant la deuxième moitié de ce siècle permettent cependant d'envisager bien des choses, les meilleures comme les pires. Aldous Huxley, visionnaire s'il en fût, nous parlait déjà, il y a plus de

65 ans (Le Meilleur des Mondes, 1932), du clonage humain. Aujourd'hui, ses prédictions sont en passe d'être réalisées.

Cela nous démontre qu'à l'instar du fameux adage publicitaire, si l'homme peut en rêver, l'homme peut le faire. Tout n'est que question de temps et d'opportunité, l'aspect financier sous-tendant des résultats plus ou moins rapides. Devant ce vaccin de rêve, qui nous semble encore une utopie, se pose le problème de l'acceptabilité des programmes de vaccination au niveau des populations.

#### **IV-1-Bref historique**

En France, démocratie s'il en est, la question d'une opposition vaccinale existe depuis de nombreuses années.

Personnifiant la vaccination, "notre Pasteur national". Et l'opposition pasteurienne était déjà contemporaine du célèbre biologiste. Dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, des médecins et des personnalités se regroupaient au sein de la Ligue Universelle des Antivaccinateurs afin d'empêcher l'obligation de la vaccination antivariolique en France.

En 1954, résultant de la fusion de trois groupements (Santé et Liberté, Association des Parents des Victimes des Vaccinations et de nombreuses personnes de la mouvance La Vie Claire), naît la Ligue Nationale Contre l'Obligation des Vaccinations. C'est au départ une association composée essentiellement de notables de la petite bourgeoisie (médecins, avocats ...) exaspérés par l'obligation vaccinale étendue en 1950 au BCG.

Mais l'association fédère plus largement tout un courant hygiéniste qui prône un mode de vie et une alimentation allant à l'encontre des tendances de la France des années 50 : jeûne, végétarisme, etc ...

L'association, du fait de la désaffection de ses adhérents, entre dans une phase de sommeil dont elle est tirée à partir de 1964 par l'arrivée d'un nouveau secrétaire général, Fernand Delarue et de son épouse Simone. La Ligue prend à ce moment le nom de Ligue Nationale pour la Liberté des Vaccinations.

F. Delarue devient le principal protagoniste de la lutte antivaccinale et ses écrits se multiplient avec comme ouvrage de référence : *L'intoxication vaccinale*. (130) Après l'âge d'or des années 70, le déclin se redessine d'autant plus que son mentor décède d'un cancer en 1979. Sa femme reprend le flambeau mais ne parvient pas à ranimer la flamme de l'opposition vaccinale. En 1992, elle démissionne. S'opère à ce moment une scission qui donnera naissance à l'Association Liberté Information Santé (ALIS, Puy de Dôme). (129)



On peut encore citer d'autres associations de lutte contre les vaccinations : Association santé sans vaccinations ni autres nuisances (qui refuse systématiquement toute vaccination, Val de Marne), Groupe médical de réflexion sur le vaccin ROR (basé en Suisse, Lausanne ; elle est supposée émettre un avis objectif sur les vaccinations, sans avoir d'avis résolument opposé), Association lyonnaise pour comprendre et choisir sa santé (Rhône), Association pour le libre choix de la médecine (Haute Loire), Association pour la santé de l'enfant (Bouches du Rhône). (106)

#### ***IV-2-Les différentes catégories d'opposition***

En dehors de ces "mouvements organisés" de lutte contre la vaccination, existe aussi une frange de la population, dont l'opinion va dans le même sens, et ce dans toutes les catégories sociales.

##### **IV-2-1-Les patients**

L'opposition organisée à la vaccination a été dans notre pays un phénomène essentiellement laïque. Selon Rey (131), il existe trois groupes de non vaccinés :

- un premier groupe de personnes qui relèvent de contre-indications médicales ;

- un deuxième groupe de personnes non vaccinées par négligence ;

- un troisième groupe : les réfractaires actifs, chez lesquels la vaccination a été refusée par principe ou à la suite de certaines circonstances.

Ce dernier groupe représente les adhérents de la Ligue. Fernand Delarue les dénommait "les parias de la société vaccinaliste". Il les classait selon deux catégories :

- la première étant les opposants par principe qu'il subdivise en trois classes :

- les "ignorants de bon sens" pour lui, les gens sans aucune connaissance médicale mais seulement doués d'un peu de bon sens qui ne peuvent que refuser le fait d'injecter des microbes ;

- les témoins d'accidents post-vaccinatoires ;

- les convaincus par étude personnelle ;

- la seconde catégorie étant les opposants par nécessité, qu'il présente en deux groupes :

- ceux qui suivent un traitement médical incompatible avec les vaccinations, ou plus précisément les partisans des "médecines douces" ;
- ceux qui ne supportent pas les vaccins, c'est à dire les victimes d'accidents vaccinaux.

**(131)**

En fait, on peut s'apercevoir, d'après l'enquête réalisée par E. Favory au sujet de la vaccination triple ROR, que la non vaccination due à une opposition des parents représente moins de 16 % de l'ensemble des cas de non vaccination. Parmi ceux-ci, la position adoptée relève d'un jugement de bénignité de la maladie (6,8 %), d'une crainte des effets indésirables (4,8 %), du jugement de peu d'efficacité du vaccin (1,4 %) et d'autres raisons non précisées (2,9 %).

Le manque d'informations représente la majorité des cas (57 %) avec pour près de 32 % d'entre eux, une absence de proposition de la part du médecin. Pour 11 % des parents, une négligence de leur part a été notée. **(23)**

D'autres enquêtes portant sur l'observance des vaccinations montrent clairement l'effet des campagnes d'information sur l'incidence des vaccinations.

Par exemple, la vaccination antigrippale est chaque automne sujette à propagande. Le bénéfice des campagnes de publicité n'est que peu probant sur l'augmentation de la vaccination. Néanmoins, il résulte de la lecture de plusieurs enquêtes que les personnes âgées sont plus disposées à se faire vacciner lorsque leur médecin conseille la vaccination. D'autant que celui-ci leur indiquera les bienfaits attendus d'un tel acte : diminution des symptômes d'une éventuelle grippe, protection vis à vis des complications grippales ... Le pharmacien doit aussi tenir ce rôle, notamment en rassurant les patients au sujet des effets indésirables du vaccin, qui trop souvent par méconnaissance sont redoutés. Les bénéfices de la vaccination antigrippale semblent incontestables lorsque l'on sait que les hospitalisations dues à la grippe ou à la pneumonie sont diminuées de plus d'un tiers chez les personnes âgées. **(132)(133)** La prise en charge à 100 % de cette vaccination dans notre pays est aussi un argument en faveur d'une augmentation de la couverture vaccinale de la catégorie de personne visée.

Un autre exemple est celui qui concerne la vaccination contre l'hépatite B. Le rôle de la communication vers le public n'est pas du tout négligeable. Ainsi, parmi les personnels de santé (pour qui, en France, la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire), la vaccination passe par l'information. Ce n'est qu'après avoir pris conscience des risques de la maladie que les personnes sont convaincues des avantages qu'amènent la vaccination. **(134)(135)**

De plus, une incitation administrative ainsi qu'une prise en charge du coût de la vaccination amènent une plus grande compliance de la part des sujets concernés.

(136) Dans notre pays, cette vaccination était peu pratiquée jusqu'au moment où le Ministère de la Santé a décidé de lancer une campagne en faveur de cette vaccination en 1994. Le remboursement sécurité sociale ainsi qu'une forte incitation à la vaccination ont permis à ce jour la vaccination de près de 4 millions de personnes. Récemment, la vaccination antihépatite B a été inscrite, à titre de recommandation, au calendrier vaccinal. Cela contribuera certainement à augmenter le taux de couverture vaccinale.

Alors que les deux laboratoires commercialisant le vaccin en France (SmithKline-Beecham et Pasteur-Mérieux-Connaught) multiplient les campagnes d'incitation à la vaccination, beaucoup de voies s'élèvent pour dénoncer les effets indésirables associés à la vaccination antihépatite B (cf. ch. concernant cette vaccination). Uniquement dans la revue "L'Impatient", nous avons pu dénombrer une demi-douzaine d'articles fustigeants cette vaccination durant la dernière année, avec même un numéro hors-série consacré spécialement aux vaccinations. (106)

Il est vrai que les cas rapportés sont alarmistes. Les cas de sclérose en plaque révélés par cette vaccination sont évidemment dramatiques pour les personnes concernées. Mais la monographie du vaccin spécifie bien maintenant que le praticien doit effectuer une analyse du risque potentiel du patient (antécédents familiaux) à déclencher la maladie.

Il revient donc dans un premier temps aux médecins, puis aux pharmaciens lors de la délivrance, de s'assurer que le patient qui va être vacciné présente un minimum de risque d'être exposé aux effets indésirables, quelle que soit la vaccination dont il s'agit.

#### IV-2-2-Les praticiens

Les médecins peuvent eux aussi se classer en trois catégories :

- une grande majorité qui sont convaincus de l'utilité des vaccins et qui posent systématiquement la question de la vaccination en face d'un enfant qui ne l'est pas. Ce sont les pédiatres, les généralistes avec clientèle importante d'enfants, les praticiens ayant eu au cours de leur exercice à prendre en charge des complications de maladies pouvant être prévenues par vaccination ;

- un groupe de médecins qui considèrent les vaccinations comme inutiles voire néfastes et qui par conséquent ne vaccinent pas. Ce sont surtout les homéopathes et les acupuncteurs (ce groupe ne représente que moins de 5 % des cas) ;

- un groupe intermédiaire constitué de ceux qui ne vaccinent qu'occasionnellement, dans des indications précises, qui n'abordent pas toujours la question de la vaccination avec les parents. Ce sont les généralistes avec

pratique occasionnelle de médecines non allopathiques, des femmes, des médecins ayant une activité réduite.

On s'aperçoit que l'opinion des médecins sur la vaccination est avant tout fonction de leur type d'activité. Plus celle-ci s'éloigne de la médecine allopathique, plus ils sont opposés à la vaccination. (23)

On peut s'étonner du fait que la majorité des praticiens opposants de la vaccination se retrouvent parmi les homéopathes. Hahnemann, fondateur de l'homéopathie, a beau avoir été un partisan zélé de la vaccination jénnerienne qui illustre d'une certaine manière son principe de similitude, ses continuateurs ont par la suite souvent prôné l'homéopatisation du procédé (accompagnement par une préparation homéopathique, vaccination sélective "à la carte", tentative d'utilisation de "nosodes" homéopathiques à base de préparation vaccinale, etc ...).

Le rôle prédominant des praticiens dans la véhiculation de l'information, est en fait un agent majeur des campagnes de sensibilisation du public aux vaccinations. Par les réponses qu'ils peuvent apporter au public, ils sont en mesure soit d'alimenter les thèses antivaccinalistes, soit d'émettre un avis pragmatique quant au bien fondé des vaccinations.

### ***IV-3-Vaccination : apologie ou dénigrement***

L'acte vaccinal, s'il n'est jamais anodin, peut être perçu différemment selon les circonstances et les populations qui le reçoivent. Certains individus resteront marqués par une vaccination parfois mal vécue, tandis que d'autres seront, quoi qu'il arrive, persuadés de sa nécessité, au regard du risque qui les guette.

En France, les opposants s'en prennent avant tout au caractère systématique de la vaccination. A la différence de nombre de pays voisins, la persistance des obligations vaccinales contraignantes est jugée attentatoire aux libertés individuelles.

En Angleterre, la clause de conscience est reconnue depuis près d'un siècle ; en Allemagne, la politique vaccinale est libérale, le mot d'ordre de l'opposition étant : "Nous ne sommes pas systématiquement contre les vaccinations mais contre les vaccinations systématiques".

Au delà des refus individuels, la résistance a pu ainsi devenir populaire dès lors que la vaccination, visant à protéger la collectivité dans son ensemble, a été rendue obligatoire par les Etats.

En effet, si certaines vaccinations sont obligatoires, la non vaccination est répréhensible. Doit-on considérer cela comme une atteinte aux libertés individuelles ? D'après un principe général du Droit français, l'individu ne peut et ne doit porter atteinte à la société à laquelle il appartient : "le spécial passe avant le général ... mais ne doit pas lui être contraire". (137)

Ainsi, plus qu'en termes d'obligation vaccinale, l'acceptation de la vaccination dépendrait du sens conféré au droit ou au devoir.

L'éthique sous-jacente peut donc être caractérisée comme une éthique de la solidarité, le bien être collectif étant la somme des biens individuels.

C. Violon a analysé les arguments développés par les antivaccinalistes dans leurs écrits. Un sévère constat a été fait. :

- la Ligue accumule ses argumentations, extrayant des journaux médicaux ou autres, une multitude de citations, les interprétant en négligeant leur contexte. Elle joue avec les statistiques sans aucune rigueur, démontre en omettant des faits essentiels et en ne recensant que des éléments abondant dans leur sens, et conclut toujours trop hâtivement ;

- les exemples d'accidents vaccinaux cités sont la majeure partie du temps ceux consécutifs à la vaccination antivariolique (vaccination à l'heure actuelle abolie et dont les accidents ont été reconnus par le corps médical), et ils sont repris périodiquement au cours des publications ;

- l'incitation à la pratique des médecines douces, qui ne sont pas un mal en soi, mais qui s'avèrent des pratiques plus que dangereuses lorsqu'il s'agit de traiter le tétanos ou la poliomyélite par du chlorure de magnésium (traitement cytophyllactique du D<sup>c</sup> Neveu). (131)

Nous avons pu à notre tour constater les diverses tentatives de manipulation de l'opinion à la lecture de la revue "L'Impatient". Une interview d'un médecin (J-P Ecklin) fait ressortir le fait que si l'enfant pouvait développer une des trois maladies contrées par le ROR, "l'asthme, l'eczéma, ou les infections respiratoires récidivantes peuvent être améliorées, voire même guéries à cette occasion (lorsqu'un enfant surmonte une maladie par ses propres moyens, c'est à dire sans avoir été vacciné). La croissance de l'enfant, ses acquisitions au niveau du langage, sont facilitées. Sans compter les avantages psychologiques du maternage de l'enfant malade." (106)

Concernant le vaccin antihépatite B, le nouveau cheval de bataille de l'opposition vaccinale, de réguliers rappels des effets indésirables, témoignages à l'appui, sont cités pratiquement dans chaque nouveau numéro depuis près d'un an, et ce invariablement en page 10 du mensuel, comme le rappel d'un feuilleton qui devrait se poursuivre indéfiniment. A ce train là, les quelques 241 cas d'accidents

neurologiques pourront alimenter la revue pendant quelques temps. D'autant plus qu'il n'a pas encore été mis en évidence un taux significativement supérieur de ces accidents par rapport à la population en général.

Malheureusement, nous n'avons pas pu nous non plus, à l'instar de C. Violon, trouver de presse "grand public" donnant un avis plus objectif quant à la vaccination, à la médiathèque de Chambéry. Il semble donc regrettable que seule l'avis d'une presse hostile soit accessible au public.

Le discours antivaccinaliste est largement imprégné d'un sentiment d'appartenance à une minorité. L'impression de faiblesse qui en découle s'accompagne à l'inverse de la conviction d'être animé par une force morale et par la volonté de lutter pour la défense de l'intégrité physique et la santé mentale de la majorité. L'obligation vaccinale est finalement ressentie comme une tentative de contrôle accru sur le corps de la part du pouvoir.

Les accidents post-vaccinatoires autrefois souvent dramatiques avec la vaccination antivariolique, deviennent moins spectaculaires. Le principe de l'indemnisation des victimes semble acquis. Les chicanes administratives en cas de non vaccination, si elles persistent, n'ont plus tout à fait le caractère ridibitoire du passé.

## Discussion

En règle général, les vaccinations, sont bien connues des professionnels de la santé.

Cependant il existe des contre-indications liées soit aux effets indésirables des vaccins soit à l'état physio-pathologique du patient. Ces dernières obligent le praticien à repousser ou à abandonner une vaccination.

Afin que les contre-indications n'échappent pas à la sagacité du prescripteur et du pharmacien qui assure la délivrance, nous avons construit des arbres de décision. Ils ont été proposés tout au long de la deuxième partie de ce travail. Ils devraient permettre aux professionnels d'orienter leur décision plus rapidement.

Néanmoins, des réticences concernant la vaccination ont toujours lieu. Comme il a été vu, elles font souvent suite à une mauvaise expérience antérieure (douleurs après injection, infection grippale malgré une vaccination préventive etc...).

Le rôle du pharmacien sera donc de trois ordres :

- de détecter d'éventuelles contre-indications ;
- d'informer les patients sur les effets indésirables pouvant survenir, et d'indiquer le(s) moyen(s) d'y palier (par exemple la prise associée d'un antipyrétique lors de la vaccination par le ROR) ;

- de répondre aux interrogations de leurs clients lorsque des informations contradictoires circulent au sujet des risques de la vaccination. Je pense notamment à la polémique engagée à propos de la vaccination contre l'hépatite B et de son lien supposé comme facteur déclenchant de la sclérose en plaque.

Il est évident qu'à la suite des récents scandales touchant le milieu médical, la confiance de l'opinion publique envers les scientifiques est quelque peu amoindrie. Le scepticisme vis à vis des informations distillées par le pouvoir public est devenu de rigueur, d'autant plus qu'une presse médicale grand public tend à aggraver la situation.

Le pharmacien, par sa capacité à puiser à une source d'informations scientifiques et de par son opinion critique, est à même de "vulgariser" l'information afin de la rendre le plus compréhensible possible. Par les réponses qu'il apporte à sa clientèle, celle-ci est donc à même de se forger une opinion.

C'est dans le but de sensibiliser nos confrères aux futures techniques de vaccination, que le troisième chapitre de ce travail a été entrepris. J'espère que sa lecture aiguïsera la curiosité et qu'elle permettra d'anticiper quelque peu sur l'avenir vaccinal.

Le développement des nouvelles techniques qui ont été exposées, va permettre d'améliorer sensiblement l'efficacité vaccinale. De plus, si les recherches aboutissent à des résultats concluants, la production de ces nouveaux vaccins (notamment à base d'ADN-nu) aura une incidence considérable sur la couverture vaccinale mondiale. A l'instar de la variole, de nombreuses autres affections pourraient disparaître de la surface du globe. Certaines questions restent néanmoins en suspend, comme par exemple le fait de savoir si l'injection d'ADN étranger à notre organisme est ou non sans conséquence sur le fonctionnement de celui-ci. Car à l'inverse de la thérapie génique, le but recherché par la vaccination est la non-intégration au génome humain de l'exogène.

Ainsi, si les progrès dans le domaine de la vaccination peuvent avoir un impact très positif sur l'avenir de l'humanité (vaccins de moindre coût, plus stable à la température... et donc accessible au plus grand nombre), de nouvelles interrogations apparaissent.

## **Conclusion**

Par ce travail, nous avons voulu permettre au pharmacien d'avoir toutes les bases requises pour répondre aux éventuelles interrogations de sa clientèle. De part la connaissance des caractéristiques pharmacologiques des vaccins, ainsi que par les données épidémiologiques citées, il sera à même de pouvoir se faire une opinion, nous l'espérons objective, quant à l'opportunité de conseiller la pratique de telle ou telle vaccination.

L'aspect de l'opposition vaccinale en France nous a paru intéressant. Bien que trop souvent empreinte d'une vision négative, l'opposition à la vaccination permet la remise en question d'une pratique systématique. Même si bien souvent ces idées résultent de certaines valeurs déontologiquement contestables, elles ont le mérite d'interpeller et par là, de remettre en cause le système coercitif de la Santé Publique. Enfin, l'approche des nouvelles méthodes de production des "vaccins du futur" permettra de cerner quelque peu les enjeux de la recherche en vaccinologie et surtout d'anticiper l'arrivée des vaccins qui demain seront disponibles en officine.

Nous espérons que le travail que nous avons réalisé permettra à nos confrères d'optimiser leur conseil officinal, tout en gardant un esprit pragmatique.



## ANNEXE 1

### Liste des Centres et des Antennes de Traitement Antirabique

**01 AIN**

Hôpital Fleyriat  
900 Route de Paris  
01012 Bourg-en-Bresse  
04.74.22.82.88

**02 AISNE**

Centre Hospitalier  
Rue Marcellin Berthelot  
02001 Laon Cedex  
03.23.24.34.97

Centre Hospitalier  
1, av. Michel-de-l'Hôpital  
BP 608  
02321 Saint-Quentin  
04.23.06.72.79

**03 ALLIER**

Centre Hospitalier  
10, av. du Général de Gaulle  
BP 609  
03006 Moulins Cedex  
04.70.20.77.79

**06 ALPES-MARITIMES**

Hôpital de Cimiez  
Avenue Victoria  
06003 Nice Cedex 1  
04.92.03.44.11

**08 ARDENNES**

Centre Hospitalier Général  
28, rue d'Aubigny  
08000 Charleville-Mézières  
03.24.56.75.14  
et 03.24.56.78.15

Centre Hospitalier Général  
2, avenue du Général  
Margueritte  
08200 Sedan  
03.24.27.80.00

**10 AUBE**

Centre Hospitalier  
1, avenue des Lombards  
10003 Troyes  
03.25.49.49.05

**13 BOUCHES-DU-  
RHÔNE**

Institut Municipal de Biologie  
69, boulevard Charles Livon  
13007 Marseille  
04.91.52.34.22

**14 CALVADOS**

C.H.U. Côte de Nacre  
14033 Caen  
02.31.06.47.12

**18 CHER**

Centre Hospitalier Général  
34, rue Cambon  
18014 Bourges Cedex  
02.48.68.40.45

**20 A CORSE DU SUD**

Centre Hospitalier Général  
3, boulevard du Général  
Giraud  
20303 Ajaccio Cedex 1  
Centre 15 du SAMU

**20 B HAUTE CORSE**

Bureau Municipal d'Hygiène  
3, boulevard du Général Giraud  
20200 Bastia  
04.95.31.68.14  
et 04.95.31.99.10

**21 CÔTE D'OR**

Hôpital du Bocage  
10, boulevard du Maréchal  
de Lattre-de-Tassigny  
21034 Dijon Cedex  
03.80.29.30.31

**22 CÔTES-D'ARMOR**

Centre Hospitalier Général  
de la Bauchée  
BP 2367  
22023 Saint-Brieuc Cedex 1  
02.96.01.70.66

**23 CREUSE**

Centre Hospitalier  
Avenue de la Sénateurie  
23000 Guéret  
05.55.51.70.00

**25 DOUBS**

Hôpital Saint-Jacques  
Place Saint-Jacques  
25000 Besançon  
03.81.66.82.09

**27 EURE**

Centre Hospitalier Général  
17, rue Saint-Louis  
27023 Evreux  
02.32.33.80.00

**29 FINISTERE**

Centre Hospitalier Général  
Hôpital Augustin Morvan  
5, avenue Foch  
29279 Brest  
02.98.22.33.33

**31 HAUTE-GARONNE**

C.H.R. de Purpan  
Place du Docteur Baylac  
31059 Toulouse Cedex  
05.61.77.22.33

**33 GIRONDE**

Centre Hospitalier Régional  
Place Amélie-Raba-Léon  
33076 Bordeaux Cedex  
05.56.79.55.23

**34 HERAULT**

Centre Guy de Chauliac  
Hôpital Saint-Eloi  
34295 Montpellier Cedex  
04.67.33.77.05

**35 ILLE-ET-VILAINE**

Hôpital Pontchaillou  
Rue Henri Le Guillou  
35033 Rennes  
02.99.28.42.87

**36 INDRE**

Centre Hospitalier Général  
Service de Médecine Interne  
36019 Châteauroux  
02.54.29.60.04

**37 INDRE-ET-LOIRE**

C.H.U. Bretonneau  
Boulevard Tonnelle  
37044 Tours Cedex  
02.47.47.37.14

**38 ISERE**

Centre Hospitalier Universitaire  
38700 La Tronche  
04.76.42.81.21

Centre Hospitalier  
Avenue du Président Texier  
38317 Bourgoin-Jallieu  
04.74.27.30.99

Centre Hospitalier  
38480 Pont-de-Beauvoisin  
04.76.32.64.32

**39 JURA**

Centre Hospitalier  
110, rue Regard BP 364  
39016 Lons-le-Saunier Cedex  
03.84.35.60.43

**42 LOIRE**

Hôpital Bellevue Pavillon 1 bis  
Boulevard Pasteur  
42000 Saint-Etienne  
04.77.42.77.22

**43 HAUTE-LOIRE**

Centre Hospitalier Emile Roux  
Boulevard du Docteur Chanternesse  
43000 Le Puy  
04.71.05.34.56

**44 LOIRE ATLANTIQUE**

Centre Hospitalier Universitaire  
Place Alexis Ricordeau  
44035 Nantes Cedex  
02.40.08.30.77

**45 LOIRET**

Hôpital de la Source  
Avenue de l'Hôpital  
45067 Orléans Cedex  
02.38.51.47.05

**49 MAINE-ET-LOIRE**

C.H.R.U.  
1, avenue de l'Hôtel-Dieu  
49000 Angers  
02.41.35.36.57

**51 MARNE**

Centre Hospitalier Régional  
Rue Alexis Carrel  
51100 Reims  
03.26.78.71.85

**52 HAUTE-MARNE**

Centre Hospitalier  
2, rue Jeanne d'Arc  
52014 Chaumont Cedex  
03.25.30.70.18

**53 MAYENNE**

Centre Hospitalier Général  
Rue du Haut-Rocher  
53000 Laval Cedex  
02.43.66.50.00

**54 MEURTHE-ET-MOSELLE**

C.H.U. de Bradois  
Allée des Morvans  
54511 Vandœuvre-les-Nancy  
03.83.15.41.24

**55 MEUSE**

Hôpital Saint-Nicolas  
Rue Anthouard BP 306  
55107 Verdun  
03.29.83.84.85

**57 MOSELLE**

Centre Hospitalier Régional  
Place Philippe de Vigneulles  
57038 Metz Cedex 1  
03.87.55.33.39

**58 NIEVRE**

Centre Hospitalier  
1, avenue Colbert  
58020 Nevers Cedex  
03.86.68.30.61

**59 NORD**

Institut Pasteur  
1, rue Professeur Calmette  
59019 Lille Cedex  
03.20.87.79.33

**60 OISE**

Centre Hospitalier  
42, rue de Paris  
60231 Compiègne Cedex  
03.44.23.60.00

**63 PUY-DE-DÔME**

C.H.U. Hôtel-Dieu Saint-Vincent  
63000 Clermont-Ferrand  
04.73.31.60.62

**64 PYRENEES-ATLANTIQUES**

Centre Hospitalier  
6, boulevard Hauterive  
64015 Pau  
05.59.92.48.48

**65 HAUTES-PYRENEES**

Centre Hospitalier  
Boulevard de la Gespe  
65000 Tarbes  
05.62.51.57.47

**67 BAS-RHIN**

Institut d'Hygiène  
1, place de l'Hôpital  
67091 Strasbourg Cedex  
03.88.36.57.88  
et 03.88.35.70.25

**69 RHÔNE**

Institut Pasteur de Lyon  
Avenue Tony Garnier  
69007 Lyon

04.78.72.25.20

**71 SAÔNE-ET-LOIRE**

Centre Hospitalier  
7, quai de l'Hôpital  
71000 Chalon-sur-Saône  
03.85.44.65.84

**72 SARTHE**

Centre Hospitalier  
194, avenue Rubillard  
72000 Le Mans  
02.43.43.43.43

**73 SAVOIE**

Centre Hospitalier  
1, place du Docteur Chiron  
73000 Chambéry  
04.79.96.51.72

**74 HAUTE SAVOIE**

Centre Hospitalier  
1, avenue du Trésum  
74011 Annecy  
04.50.88.33.71

**75 SEINE**

Hôpital Pasteur  
211, rue Vaugirard  
75015 Paris  
01.40.61.38.51

**76 SEINE-MARITIME**

Hôpital Charles-Nicolle  
1, rue de Germont  
76031 Rouen Cedex  
02.35.08.82.36

**76 SEINE MARITIME**

Centre Hospitalier Général  
55 bis, rue Gustave Flaubert  
76000 Le Havre  
02.32.73.32.32

**77 SEINE-ET-MARNE**

Centre Hospitalier  
Rue Fréteau-de-Pény  
77011 Melun Cedex  
01.64.71.60.02

**80 SOMME**

C.H.R.U.  
Place Victor Pauchet  
80054 Amiens Cedex 1  
03.22.66.83.85

**83 VAR**

Centre Hospitalier Général  
1208, av. du Colonel Picot  
83056 Toulon Cedex  
04.94.61.61.61

Hôpital d'Instruction des Armées

Boulevard Sainte-Anne  
83000 Toulon Naval  
04.94.09.90.00

**86 VIENNE**

Hôpital Jean Bernard  
Cité Hospitalière de la Miléterie  
86021 Poitiers  
05.49.44.38.26

**87 HAUTE-VIENNE**

C.H.U. Dupuytren  
2, avenue Alexis Carrel  
87042 Limoges  
05.55.05.61.60

**88 VOSGES**

Centre Hospitalier Général  
3, avenue Robert Schuman  
88021 Epinal Cedex  
03.29.68.73.00

**89 YONNE**

Centre Hospitalier Général  
Boulevard de Verdun  
89011 Auxerre  
03.86.48.48.48

**90 TERRITOIRE DE BELFORT**

Centre Hospitalier  
14, rue de Mulhouse  
90016 Belfort Cedex  
03.84.57.40.63

**97 DEPARTEMENTS****D'OUTRE-MER****La Réunion**

Centre de Microbiologie  
C.H. Félix Guyon  
97405 Saint-Denis  
02.62.21.37.19

**GUYANE****Cayenne**

Institut Pasteur de Cayenne  
Avenue Pasteur BP 304  
97305 Cayenne Cedex  
05.94.31.00.60 et 31.00.69

**Apatou**

Centre de santé  
Tél. : (par radio départementale entre  
8h/8h30 et 17h/17h30) 05.94.31.91.11

**Grand Santi**

Centre de santé  
97340 Grand Santi  
05.94.37.41.02

**Maripasoula**

Centre de santé  
Le Bourg  
97370 Maripasoula  
05.94.37.20.49

**Saint-Georges**

Centre de santé  
97313 Saint-Georges-de-l'Oyapock  
05.94.37.02.00

**Kourou**

Centre médico-chirurgical  
Avenue Léopold Héder  
97310 Kourou  
05.94.32.15.55

**Saint-Laurent**

Centre Hospitalier  
Avenue du Général de Gaulle  
97320 Saint-Laurent-du-Maroni  
05.94.34.10.37

## ANNEXE 2

## Liste des Centres de Vaccination Antiamarile habilités à délivrer les certificats internationaux

<p><b>01 AIN</b> Centre Hospitalier 900, route de Paris 01012 Bourg-en-Bresse 04.74.45.43.58</p>	<p><b>13 BOUCHES-DU-RHÔNE</b> Service Communal d'Hygiène et de Santé 6, rue Briffaut 13005 Marseille 04.91.55.32.80</p>	<p><b>20 A CORSE DU SUD</b> Centre Départemental de Vaccination 7, boulevard Lantivy 20000 Ajaccio 04.95.29.13.00</p>	<p><b>29 FINISTERE</b> Hôpital d'Instruction des Armées Service de Biologie Médicale Rue du Colonel Fonferrier 29240 Brest Naval 02.98.22.10.80</p>
<p><b>02 AISNE</b> Centre Hospitalier Général Avenue Michel de l'Hospital 02321 Saint Quentin 03.23.06.71.71</p> <p>Centre Hospitalier Rue Marcellin Berthelot 02001 Laon Cedex 03.23.24.33.33</p>	<p>Hôpital d'Instruction des Armées Boulevard A. Laveran 13013 Marseille 04.91.66.68.11</p>	<p><b>20 B HAUTE CORSE</b> Service Communal d'Hygiène et de Santé 3, boulevard du Général Giraud 20200 Bastia 04.95.31.68.14</p>	<p><b>30 GUARD</b> Service Communal d'Hygiène et de Santé 6, rue des Chassaintes 30000 Nîmes 04.66.21.91.68</p>
<p><b>06 ALPES-MARITIMES</b> C.H.R.U. Hôpital de Cimiez Avenue Victoria BP 179 06003 Nice 04.93.03.44.11</p>	<p>Hôpital Felix Houphouet-Boigny 416, chemin de la Madrague 13015 Marseille 04.91.96.80.00 Service vaccinations 04.91.96.89.11</p>	<p><b>21 CÔTE D'OR</b> C.H.R.U. 10, boulevard du Maréchal de Lattre-de-Tassigny 03.80.29.34.36</p>	<p><b>31 HAUTE-GARONNE</b> C.H.R. de Purpan Place du Docteur Baylac 31050 Toulouse Cedex 05.61.77.21.62</p>
<p>Service communal d'hygiène et de santé Aéroport Nice-Côted'Azur 06000 Nice 04.93.21.38.81</p>	<p><b>14 CALVADOS</b> C.H.R.U. Avenue de la Côte de Nacre 14040 Caen Cedex 02.31.06.47.14</p>	<p>Centre Hospitalier des Armées 2, rue du Stade 21032 Dijon 03.80.77.80.61</p>	<p>Centre Hospitalier des Armées 24, chemin de Pourvoirville 31400 Toulouse 05.61.25.60.00</p>
<p><b>08 ARDENNES</b> Centre Hospitalier Général Hôpital Corvisart 28, rue d'Aubigny 08000 Charleville-Mézières 03.24.56.78.14</p>	<p><b>16 CHARENTE</b> Service Dép. de Vaccination 8, rue Léonard Jarraud 16000 Angoulême 05.45.90.76.05</p>	<p><b>24 DORDOGNE</b> Centre de Vaccination Dép. 23 bis, rue de la Boétie 24000 Périgueux 05.53.53.22.65</p>	<p><b>33 GIRONDE</b> Contrôle Sanitaire aux Frontières Hôpital Saint-André 86, cours d'Albret 33000 Bordeaux 05.56.92.87.54</p>
<p><b>10 AUBE</b> Centre Hospitalier Général Laboratoire de microbiologie 101, av. Anatole France 10003 Troyes 03.25.49.49.48</p>	<p><b>17 CHARENTE-MARITIME</b> Service Communal d'Hygiène et de Santé 25, quai Maubec 17000 La Rochelle 05.46.51.51.43</p>	<p><b>25 DOUBS</b> C.H.R. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales 2, place Saint-Jacques 25000 Besançon 03.81.66.81.66</p>	<p>Hôpital d'Instruction des Armées Service de biologie Route de Toulouse 33998 Bordeaux Armées 05.56.84.70.99</p>
<p><b>12 AVEYRON</b> Centre Départemental de Vaccination Direction de l'Action Sociale et Médico-Sociale Rue de Paraire 12006 Rodez Cedex 05.65.68.60.83</p>	<p><b>18 CHER</b> Centre Hospitalier des Armées 1, rue Ranchot 18000 Bourges Cedex 02.48.67.13.13</p>	<p><b>26 DRÔME</b> Service Communal d'Hygiène et de Santé 1, place Louis le Cardonnell 26000 Valence 04.75.79.22.11</p>	<p>Espace Santé-Voyages 9, rue de Conde 33000 Bordeaux 05.56.01.12.36</p>
<p>Centre Départemental de Vaccination Direction de l'Action Sociale et Médico-Sociale Rue de Paraire 12006 Rodez Cedex 05.65.68.60.83</p>	<p><b>19 CORREZE</b> Service Communal d'Hygiène et de Santé 13, rue Docteur Massenat 19100 Brive-la-Gaillarde 05.55.24.03.72</p>	<p><b>27 EURE</b> Centre Hospitalier Régional Service des Urgences 27023 Evreux Cedex 02.32.31.49.34</p>	<p><b>34 HERAULT</b> Institut Bouisson-Bertrand Rue la Croix-Verte Parc Euromédecine 34090 Montpellier 04.67.84.74.00</p>

**34 HERAULT**

Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
Caserne Saint-Jacques  
Avenue de la Marne  
34500 Béziers  
04.67.36.71.28

**35 ILLE-ET-VILAINE**

Centre Hospitalier des Armées  
11, rue d'Echange  
35998 Rennes Armées  
02.99.01.85.83

**36 INDRE**

Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
Place de la République  
36000 Châteauroux  
02.54.27.26.31

**37 INDRE-ET-LOIRE**

C.H.R. Bretonneau  
Boulevard Tonnel  
37044 Tours Cedex  
02.47.47.38.49

Centre Hospitalier Universitaire  
Clinique de Pathologie Inf.  
et Maladies Tropicales  
38700 La Tronche  
04.76.76.54.45

**38 ISERE**

Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
33, rue Joseph Chanrion  
38000 Grenoble  
04.76.42.77.58

**42 LOIRE**

C.H.R.  
Service des Maladies Inf.  
Boulevard Pasteur  
42000 Saint-Etienne  
04.77.42.77.22  
ou 04.77.42.77.89

**44 LOIRE ATLANTIQUE**

Centre Hospitalier Universitaire  
Place Alexis Ricordeau  
44035 Nantes  
02.40.08.30.77

**45 LOIRET**

Hôpital de la Source  
Service de Médecine C BP 6709  
45067 Orléans Cedex 2  
02.38.51.43.61

**49 MAINE-ET-LOIRE**

C.H.R.U.  
Pavillon Saint-Roch  
1, avenue de l'Hôtel-Dieu  
49036 Angers Cedex  
02.41.35.36.57

**50 MANCHE**

Centre Hospitalier des Armées  
61, rue de l'Abbaye  
50115 Cherbourg Naval  
02.41.35.36.57

**51 MARNE**

C.H.R.U.  
Hôpital Robert Debré  
Service des Maladies Inf.ec.  
51100 Reims Cedex  
03.26.78.71.85

**53 MAYENNE**

Centre Hospitalier Général  
Rue du Haut-Rocher  
53000 Laval Cedex  
02.43.66.50.00

**54 MEURTHE-ET-MOSELLE**

C.H.U. de Bradois  
29, avenue du Maréchal  
de Lattre-de-Tassigny  
54035 Nancy Cedex  
03.83.85.14.99

Service d'Hygiène et de Santé  
40, rue Sainte-Catherine  
54000 Nancy  
03.83.35.37.62

**56 MORBIHAN**

Centre Hospitalier des Armées  
Rampe de l'Hôpital  
56100 Lorient  
02.97.12.12.12

**57 MOSELLE**

Centre Hospitalier des Armées  
BP 10  
57998 Metz Armées  
03.87.56.46.46

**59 NORD**

Institut Pasteur  
1, rue Professeur Calmette  
59019 Lille Cedex  
03.20.87.79.80

Hôpital Régional des Armées  
43, rue de l'Hôpital Militaire  
59998 Lille Armées  
03.20.42.37.00

Centre Hospitalier G. Dron  
Pavillon Trouseau  
59208 Tourcoing Cedex  
03.20.69.49.49  
ou 03.20.69.48.05  
ou 03.20.69.41.19

**63 PUY-DE-DÔME**

C.H.U.  
Service Saint-Vincent  
63000 Clermont-Ferrand  
04.73.31.60.62

**64 PYRENEES-ATLANTIQUES**

Centre Hospitalier  
de la Côte Basque  
13, avenue de l'Interne J.  
Loeb  
64109 Bayonne Cedex  
05.59.44.39.03

**65 HAUTES-PYRENEES**

Service Départemental des  
Vaccinations  
Place Ferré  
65000 Tarbes  
05.62.51.26.26

**66 PYRENEES ORIENTALES**

Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
Immeuble Delacroix  
11, rue Emile Zola  
66000 Perpignan  
04.68.66.30.66

**67 BAS-RHIN**

Institut d'Hygiène Hospitalière  
4, rue Kirschleger  
67085 Strasbourg Cedex  
04.88.35.87.00

Centre des Armées  
1, rue des Canoniers  
67027 Tourcoing Cedex  
03.89.84.30.40

**68 HAUT-RHIN**

Centre Hospitalier Général  
87, avenue d'Altkirch  
68051 Mulhouse Cedex  
03.89.64.72.56

**69 RHÔNE**

Institut Pasteur de Lyon  
Avenue Tony Garnier  
69007 Lyon  
04.72.72.25.20  
ou 04.72.72.25.21

Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
60, rue de Sèze  
69006 Lyon  
04.78.52.13.24

Hôpital d'Instruction des Armées  
Service des Prélèvements  
108, boulevard Pinel  
69275 Lyon Cedex 03  
04.72.36.61.24

Hôpital de la Croix-Rousse  
93, grande rue de la Croix-Rousse  
69317 Lyon Cedex 04  
04.78.29.85.91

Clinique du Tonkin  
26 à 36 rue du Tonkin  
69626 Villeurbanne Cedex  
04.72.44.67.12

**70 HAUTE-SAÔNE**

Centre Hospitalier Paul Morel  
41, avenue Aristide Briand  
70014 Vesoul Cedex  
03.84.96.60.60 ou 03.84.96.60.34

**71 SAÔNE-ET-LOIRE**

Centre Hospitalier les Chanaux  
Boulevard de l'Hôpital  
71018 Macon Cedex  
03.85.20.30.40 ou 03.85.20.30.77 ou  
03.85.20.30.69

**72 SARTHE**

Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
10, rue Barbier  
72000 Le Mans  
02.43.47.38.88 ou 02.43.47.38.87

**73 SAVOIE**

Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
28, place du Forum  
73000 Chambéry-le-Haut  
04.79.72.36.40

**74 HAUTE SAVOIE**

Centre Hospitalier  
Centre de Vaccination International  
BP 2333  
74011 Annecy Cedex  
04.50.88.33.71

**75 SEINE**

Hôpital de l'Institut Pasteur  
209, rue Vaugirard  
75015 Paris  
01 45.61.38.00

**75 SEINE**

A.P.A.S.  
52, avenue du Général M. Bizot  
75012 Paris  
01.43.40.64.88

Centre de Vaccination  
Edison  
44, Charles Moureu BP 119  
75013 Paris  
01.45.84.12.09

Centre de Vaccination  
Air France  
Aérogare des Invalides  
2, rue Esnault Pelterie  
75007 Paris  
01.43.23.94.64

Groupe Hospitalier Pitié-  
Salpêtrière  
Pavillon Laveran  
47, boulevard de l'Hôpital  
75634 Paris Cedex 13  
01.45.70.28.64

Hôpital Claude Bernard-  
Bichat  
170, boulevard Ney  
75018 Paris  
01.40.25.88.86

U.N.E.S.C.O.  
Place Fontenoy  
75007 Paris  
01.45.68.08.58

Centre Médical des Entreprises  
Travaillant à l'Extérieur  
10, rue du Colonel Driant  
75001 Paris  
01.42.96.15.44

Institut Alfred Fournier  
25, boulevard Saint-Jacques  
75680 Paris Cedex 14  
01.40.78.26.71

Hôpital d'Enfants A. Trousseau  
Centre Municipal de Vacc.  
8 à 28 av. du Docteur Netter  
75571 Paris Cedex 12  
01.44.73.60.10

Groupe Hospitalier Cochin  
27, rue du Faubourg St-Jacques  
75014 Paris  
01.42.34.12.12  
ou 01.42.34.14.97

**76 SEINE-MARITIME**

C.H.R. Charles-Nicolle  
1, rue de Germont  
76031 Rouen Cedex  
02.35.08.82.36

Centre Hospitalier Général  
Laboratoire René Vincent  
55 bis, rue Gustave Flaubert  
76600 Le Havre  
02.35.55.30.37

**76 SEINE MARITIME**  
Centre Médical International  
des Marins  
132, boulevard François Ier  
76600 Le Havre  
02.35.22.73.75  
ou 02.35.55.67.05

**77 SEINE-ET-MARNE**  
Centre Hospitalier Marc  
Jacquet  
Rue Fréteau-de-Pény  
77000 Melun  
01.64.71.61.67

**78 YVELINES**  
Centre Hospitalier  
20, rue Armagis  
78100 Saint-Germain-en-Laye  
01.39.73.92.01

**79 DEUX-SEVRES**  
Centre Hospitalier Général  
Avenue Charles de Gaulle  
79021 Niort  
01.49.32.79.79

**80 SOMME**  
C.H.R.U.  
Hôpital Sud, Service de  
Parasitologie  
80054 Amiens Cedex  
03.22.45.59.75

**81 TARN**  
Centre Hospitalier Général  
Dispensaire  
81000 Albi Cedex  
05.63.47.44.57  
ou 00.63.47.44.58

**83 VAR**  
Hôpital d'Instruction  
des Armées  
2, boulevard Sainte-Anne  
83000 Toulon Naval  
04.94.09.92.52

**84 VAUCLUSE**

Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
1, rue Bourguet  
84000 Avignon Cedex  
04.90.27.94.38

**86 VIENNE**  
C.H.R.  
Service des Maladies  
Infectieuses et Tropicales  
Tour Jean Bernard BP 577  
86021 Poitiers  
01.49.44.44.44

**87 HAUTE-VIENNE**  
Service Communal d'Hygiène  
et de Santé  
4, rue Jean-Pierre Timbaud  
87000 Limoges  
05.55.45.62.04

**90 TERRITOIRE  
DE BELFORT**  
Centre Hospitalier  
14, rue de Mulhouse  
90000 Belfort  
03.84.57.40.02

**92 HAUTS-DE-SEINE**  
Hôpital Ambroise Paré  
9, avenue Charles de Gaulle  
92014 Boulogne  
05.49.09.56.45

Hôpital Raymond Poincaré  
104, boulevard R. Poincaré  
92380 Garches  
02.47.10.77.52  
ou 02.47.10.77.53  
ou 02.47.10.79.00

**93 SEINE SAINT-DENIS**  
Centre Hospitalier Général  
2, rue Pierre Delafontaine  
93205 Saint-Denis Cedex 1  
04.42.35.62.10

Aéroport Roissy-C. de Gaulle  
Aéroport de Paris (A.D.P.)  
Service Médical d'Urgence  
05.34.29.02.37

**94 VAL-DE-MARNE**  
Centre Hospitalier de Bicêtre  
78, rue du Général Leclerc  
94275 Le Kremlin-Bicêtre  
05.45.21.33.21

Centre Hospitalier Intercomm.  
40, allée de la Source  
94195 Villeneuve Saint-Georges  
Cedex  
02.43.86.20.00

Hôpital des Armées BEGIN  
69, avenue de Paris  
94160 Saint-Mande  
02.43.98.50.00

Aéroport d'Orly Sud  
Aéroport de Paris (A.D.P.)  
05.49.75.45.14 ou 05.49.75.52.52

**97 DEPARTEMENTS****D'OUTRE-MER**

**La Réunion**  
Centre Hospitalier Départemental  
Félix Guyon  
97405 Saint-Denis  
02.62.21.24.90

**Guadeloupe**  
Institut Pasteur  
Morne Jolivière BP 484  
97165 Pointe-à Pitre Cedex  
05.90.82.97.30

**Martinique**  
Laboratoire Départemental d'Hygiène  
35, boulevard Pasteur BP 628  
97261 Fort-de-France Cedex  
05.96.71.34.52 ou 05.70.29.82  
ou 05.71.33.50

**Saint-Pierre-et-Miquelon**  
Centre Hospitalier F. Dunan  
20, rue Maître Georges Lefevre  
97500 Saint-Pierre  
05.08.41.21.11

**GUYANE**  
**Cayenne**  
Institut Pasteur de Cayenne  
Avenue Pasteur  
97306 Cayenne Cedex  
05.94.30.00.60

**Apatou**  
Centre de santé  
Le Bourg  
05.94.37.42.02

**Grand Santi**  
Centre de santé  
97340 Grand Santi  
05.94.37.41.02

**Maripasoula**  
Centre de santé  
Le Bourg  
97370 Maripasoula  
05.94.37.20.50

**Saint-Georges**  
Centre de santé  
97313 Saint-Georges-de-l'Oyapock  
05.94.37.02.00

**Kourou**

Centre de prévention  
et de vaccination  
Allée du Bac  
97310 Kourou  
05.94.32.10.31

**Mirza**

Centre de prévention et de vacc.  
Cité Mirza  
05.94.30.25.85

**Saint-Laurent**

Centre hospitalier André Bouron  
Centre de prévention et de vacc. Le Bourg  
Avenue du Général de Gaulle 05.94.37.44.02  
97320 Saint-Laurent-du-Maroni  
05.94.34.23.36

**Rémire-Montjoly**

Centre de prévention et de vacc.  
Le Bourg  
05.94.35.60.84

**Camopi**

Centre de santé  
Le Bourg  
05.94.37.44.02

**Papaïchton**

Le Bourg  
05.94.37.40.02

**Iracoubo**

Centre de santé  
Nouvelle Cité  
05.94.34.62.54

**Sinnamary**

Centre de santé  
Boulevard Banque Vernet  
Boulevard Banque Vernet  
97315 Sinnamary  
05.94.34.52.78

## ANNEXE 3

### Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique  
ACIP : advisory committee on immunisation practices  
AgHBS : antigène de surface du virus de l'hépatite B  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
BCG : bacille de Calmette Guerin  
BK : bacille de Koch  
CDC : centers for disease control  
CEE : communauté économique européenne  
CHO : cellules d'ovaires de hamster chinois  
DOM : département d'outre-mer  
DTC : diphtérie tétanos coqueluche (vaccins combinés)  
DTCP : diphtérie tétanos coqueluche poliomyélite (vaccins combinés)  
ETEC : Escherichia coli entéro-invasive  
Hib : Hæmophilus influenzae de type b  
IAVI : international AIDS vaccine initiative  
IDR : intra-dermo-réaction  
Ig : immunoglobuline  
IM : intra-musculaire  
IVG : interruption volontaire de grossesse  
OMS : organisation mondiale de la santé  
PEV : programme élargi de vaccination  
PMC : Pasteur Mérieux Conaught  
PMsv : Pasteur Mérieux sérums et vaccins  
ppi : pour préparation injectable  
PRP : polyribosyl ribitol phosphate  
ROR : rougeole oreillons rubéole (vaccins combinés)  
SC : sous-cutané  
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise  
VAT : vaccin antitétanique  
VHA : virus de l'hépatite A  
VHB : virus de l'hépatite B  
VHD : virus de l'hépatite D  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine  
VPO : vaccin poliomyélitique oral  
VPI : vaccin poliomyélitique inactivé injectable  
VRS : virus respiratoire syncytial  
VVA : virus vivant atténué  
VVI : virus vivant inactivé  
UNICEF : fonds des nations-unies pour l'enfance

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- VIDAL, ed. du Vidal®. Paris : 1997.
- 2- Ajjan N., La Vaccination, ed. Pasteur Mérieux MSD.Lyon : 1995.
- 3- ACIP (CDC), General recommendations on immunization. MMWR 1994 ; 43, n° RR-1.
- 4- Ada G., Les bases immunologiques de la vaccination. In : Moulin A.M. : L'Aventure de la Vaccination, ed. Fayard. 1996 ; 375-385.
- 5- Spitalier D., Les principales vaccinations de l'enfant, actualisation et conseils. Th. Pharm., Lyon 1. 1989.
- 6- Direction Générale de la Santé, Comité Technique des Vaccinations, Guide des vaccinations. ed. 1995.
- 7- B.E.H., Actualisation des recommandations en matière de vaccination des enfants nés de mère VIH séropositives. Coinseil Supérieur d'Hygiène publique de France, séance du 24 Juin 1987. BEH. 1987 ; 32 : 127.
- 8- Lévy-Bruhl D., Veber F., Lot F., Roure C., Guérin N., Vaccination des enfants nés de mère séropositives pour le VIH, suivis à l'hôpital Necker. B.E.H. 1992 ; 18 : 78-80.
- 9- Dorosz Ph., Guide pratique des médicaments, ed. Maloine. 14<sup>ème</sup> édition, 1994.
- 10- Aulagner G., Calop J., Incompatex, recueil des interactions médicamenteuses, ed. SEMP. Paris : 1995.
- 11- Landrigan P.J., Witte J.J., Neurologic disorders following measles vaccination. JAMA 1973 ; 223 : 1459.
- 12- Bach Ch., Allard M., Purpura thrombopénique après vaccination antirougeoleuse. A propos d'une observation. Ann. Pediat. 1974 ; 21 : 8.
- 13- Joinville-Bera A.P. et al., Méningites et thrombopénies enregistrées en France en 6 ans, au décours des vaccinations associant les valences rubéole, rougeole et oreillons. XV<sup>ème</sup> Journées Françaises de Pharmacovigilance, 25-26 Nov. 1993 ; Abstract.
- 14- P.E.V., O.M.S., Mars 1994.
- 15- Nombre de cas de rougeole aux Etats-Unis. MMWR, Supplement 6 Oct. 1995 ; 43 (53) : 40.
- 16- Davey S., Vaccins et vaccination : la situation mondiale. O.M.S./P.E.V., Genève : 1996.
- 17- Ajjan N., Vaccination et grossesse. Immunol. Med. 1993 ; 10 : 23.
- 18- Monnet P., Vaccin et grossesse. Lyon Médical 1980 ; 244 : 43.
- 19- Howsen C.P., Fineberg H.V., Events following pertussis and rubella vaccines. JAMA 1992 ; 267 : 392.
- 20- Fourquet F., Rebière I. et al., Infections rubéoleuses confirmée au laboratoire chez la femme enceinte et le nouveau-né en France, année 96. B.E.H. 1996 ; 43 : 187-89.
- 21- Nombre de cas de rubéole aux Etats-Unis. MMWR, Supplement 6 Oct. 1995, 43 (53) : 50.
- 22- Chauvard S., Vaccinations. Impact Médecin 1996 ; 318 : 83.
- 23- Favory E., La rougeole, la rubéole, les oreillons... Th. Med., Grenoble. 1993.
- 24- Rougeole, rubéole et oreillons : vaccinons ! Revue du Praticien 1996 ; 46 : 15.
- 25- Chauvard S., Les défis de la recherche. Impact Médecin 1996 ; 324 : 15.
- 26- Evolution de la couverture vaccinale pour la rougeole, les oreillons et la rubéole en France 1985-1991. Réf. Epidem. Hebd. 1993 ; 68 : 81.
- 27- Kamel M., Rougeole-oreillons-rubéole : la couverture vaccinale tend vers les objectifs de l'OMS. Quotidien du Médecin 1996 ; 5792 : 8.
- 28- Guignon N., Evaluation de la couverture vaccinale rougeole-oreillons-rubéole à 6 ans pour les enfants nés en 1987 (enquête en milieu scolaire). B.E.H. 1996 ; 4 : 13-14.
- 29- O.M.S. P.E.V., Epi Update 21, 1992.



- 30- O.M.S. P.E.V., Mise à jour Mars 1992.
- 31- Harjulehto T., Aro T., Hovi T. et al., Congenital malformations and oral polio virus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1989 ; 1 : 771.
- 32- Robert E., Weibel M.D. et al., Reporting vaccine-associated paralytic poliomyelitis : concordance between the CDC and the National Vaccine Injury Compensation Program. *American Journal of Public Health* 1996 ; 86 (5) : 734-7.
- 33- Sequential polio vaccine schedule recommended by CDC advisory panel. *Health News Daily*, 21 Juin 1996, p. 5.
- 34- WHO collaborative study group on oral and inactivated poliovirus vaccines, Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines : results of a randomized trial in the Gambia, Oman , and Thailand. *O.M.S.* 1996 ; 74 : 253-68.
- 35- Brown Ph., Polio vaccine linked to cancer. *New Scientist* 1996 ; 2044 : 16.
- 36- Roure C., Rebière I., Aymard M., Dubrou S., Surveillance de la poliomyélite en France. *B.E.H.* 1991 ; 15 : 59-61.
- 37- Epidémie de poliomyélite en Albanie. *Revue du Praticien* 1996 ; 46 : 13.
- 38- Just M., Berger-Hernandez R., Buergin-Wolff A., First experience with varicella immunization. *Dev. Biol. Stand.* 1979 ; 4 : 387.
- 39- Bilan de la surveillance des médecins sentinelles en 1991. *B.E.H.* 1992, 25 : 111-4.
- 40- Kuter B.J., Weibel R.E., Guess H.A. 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.
- 41- Gershon A.A., Viral vaccines of the future. *Pediatr. Clin. North Amer.* 1990 ; 37 : 689.
- 42- Hardy I., Gershon A.A., Steinberg S.P. 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.
- 43- Bloch F., Janin, La vaccination des adolescents est un nouvel objectif de santé public. *Quotidien du Médecin*, 21 Oct. 1996, 5933 : 16-17.
- 44- Lambert G., Varicelle : faut-il vacciner ? *Univers Santé* 1996 ; 14 : 12.
- 45- Delacourt C., Tuberculose pulmonaire de l'enfant. *Revue du Praticien* 1996 ; 46 : 84.
- 46- Blond B., Test tuberculinique : la voie intradermique, pour tous les enfants. *Panorama du Médecin* 1996 ; 4396 : 25.
- 47- Colditz G.A., Brewer T.F., Thoms M.L., et al., Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* 1994 ; 271 : 698.
- 48- Klein R.S., Selwyn P.A., Maude D., Response to pneumococcal vaccine among asymptomatic heterosexual partners of persons with AIDS and intravenous drug users infected with the HIV. *Journ. Infect. Dis.* 1989 ; 160 : 826.
- 49- Lacut J.Y., Faut-il vacciner les cancéreux ? *Conc. Médical* 1980 ; 102 : 3225.
- 50- Mande R., Fillastre C., Pinelli L., A propos des complications de la vaccination BCG. *Ann. Pédiat.* 1976 ; 23 : 219.
- 51- France : la tuberculose semble stagner. *Quotidien de Paris*, 22 Janv. 1996.
- 52- Nguyen V., Tuberculose : 6 américains contaminés au cours d'un vol long-courrier. *Quotidien du Médecin* 1996 ; 5830 : 14.
- 53- Vuaille B., Tuberculose : l'explosion redoutée en Occident n'a pas eu lieu. *Quotidien du Médecin* 1996 ; 5930 : 25.
- 54- Lambert G., Grippe, la menace d'un nouveau virus ? *Univers Santé* 1996 ; 12 : 16-17.
- 55- Lacassagne L., Murriss-Espin M., Didier A., Vaccinations hivernales. *Revue du Praticien* 1996 ; 10 (351) : 11-14.
- 56- Mage C., Rodde D., Grippe : attention au recul vaccinal. *Moniteur des Ph. et des Lab.* 1995 ; 2139 : 32-38.

- 57- Rodde D., La grippe. *Moniteur des Ph. et des Lab.* 1996 ; 2185 : 18-32.
- 58- Faussier M., *Quotidien du Médecin*, 26 Sept. 1996 ; 5916 : 11.
- 59- Cabut S., Un vaccin grippal bientôt en spray nasal. *Impact Médecin* 1996 ; 337 : 61-72.
- 60- Vaccine, *Arch. Intern. Med.*, 22 Janv. 1996, vol. 156 : 205-208.
- 61- La grippe tue encore. *Panorama du Médecin* 1996 ; Suppl. 4431 : 27.
- 62- Kuwert E., Triau R., Innocuity and side effects of human vaccine : rational and facts. *Rabies in the Tropics, Tunis* 1983 ; 44.
- 63- Coursaget P., Yvonnet B., Chotard J. et al., Seven years study of hepatitis B vaccine in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986 ; 2 : 1143.
- 64- Estavoyer J.M., Bailly P., Leroy J., Hépatites A et B : nouveaux schémas de vaccination. *Thérapeutique, Mars-Avr.* 1996 ; 11 : 12-13.
- 65- Graeme J.M., At-risk populations chronic HCV patients should receive HBV vaccine. *Vaccine Weekly*, 22 Juill. 1996.
- 66- Mary C., Virus et hépatites. *Biofutur* 1996 ; 156 : 17-28.
- 67- Vaccin anti-hépatite B et nouveau-nés. *Impact Médecin* 1996 ; 326 : 52-53.
- 68- Lau Y.L., Tam Y.C., Tsoi N.C. et al., Response to preterm infants to hepatitis B vaccine. *Journ. of Pediatrics* 1992 ; 121 : 962.
- 69- Communiqué de presse. Agence du Médicament, 13 Déc. 1996.
- 70- Mc Mahon B.J. et al., Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43618 persons. *American Journal of Med.* ; 92 : 254-56.
- 71- Joras M., Hépatite A : la vaccination permet aussi de contrôler les épidémies. *Quotidien du Médecin* 1996 ; 5842 : 12.
- 72- Moscicki A.B., Wong V., Wibbelsman C., Woodruff B., HBV vaccine given over 4 months offers same protection as 6 month schedule. *Vaccine Weekly*, 20 Mai 1996.
- 73- André F.E., Hepatitis A in travellers : development of a safe, immunogenic and efficacious inactivated vaccine. *Travel Med. Intern.* 1995 ; 13 (1) : 10-14.
- 74- Bader T.F., Hepatitis A vaccine. *American J. of Gastroenterology* 1995 ; 91 (2) : 217-22
- 75- Strader D.B., Seeff L.B., New hepatitis A vaccines and their role in prevention. *Drugs* 1996 ; 51 (3) : 359-66.
- 76- André F.E., Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine : rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992 ; 10 (Suppl. 1) : 160-8.
- 77- Peetermans J., Productio, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992 ; 10 (Suppl. 1) : 99-101.
- 78- Le Perff M.G., Hépatites, enfin la riposte. *Impact Médecin* 1997 ; 353 : 6-13.
- 79- Mary C., Virus et hépatites. *Biofutur* 1996, 153 : 18.
- 80- Joras M., Coqueluche : le vaccin acellulaire pour le rappel entre 11 et 13 ans. *Quotidien du Médecin* 1996 ; 5942 : 17.
- 81- Jullien M., La coqueluche reste à vaincre. *Le Généraliste* 1996 ; 1667 : 30-31.
- 82- O.M.S. P.E.V., Indications et contre-indications pour les vaccins utilisés dans le PEV. *Relevé Epidém. Hebd.* 1984 ; 59 : 13.
- 83- Picallo P., Les nouveaux vaccins contre la coqueluche. *Impact Médecin* 1996 ; 330 : 40.
- 84- Teyssédou A., Le vaccin acellulaire contre la coqueluche bientôt disponible. *Impact Médecin* 1996 ; 343 : 70-74.
- 85- Greco D. et al., A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *New England J. of Med.* 1996 ; 334 : 341-48.
- 86- Gustavfsson L. et al., A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and whole-cell pertussis vaccine. *New England J. of Med.* 1996 ; 334 : 349-55.
- 87- P.E.V., L'élimination mondiale du tétanos néonatal, progrès réalisés. *Relevé Epidém. Hebd.* 1995 ; 70 : 81.

- 88- EPI Newsletter, No polio in the Americas for two years. EPI Newsletter 1993, 15 ; 1 : 2.
- 89- Bacou J., Le tétanos en France. B.E.H. 1988 ; 12 : 46.
- 90- Lombard I., Lepoutre A., Le tétanos en France en 1991 et 1992. B.E.H. 1993 ; 28 : 125.
- 91- Pourcentage de la population vaccinée contre le tétanos en France en 1989. B.E.H. 1990 ; 41 : 177.
- 92- Scherpereel A., Vaccin antipneumocoque : efficace mais peu connu. Quotidien du Médecin 1996 ; 5795 : 25.
- 93- Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al., The protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine. New Engl. J. of Med. 1991 ; 325 : 1453.
- 94- Honkanen P.O., Keistinen T., Kivela S.L., Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. Archives of Intern. Med 1996 ; 156 : 205-8.
- 95- Roche C., Pneumocoques : gérer au mieux la résistance. Impact Médecin 1996 ; 331 : 23.
- 96- Henderson W., Pediatrics : researchers report on octavalent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine Weekly 30 Sept. 1996.
- 97- Brandtzaeg P. et al., Plasma endotoxin as predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. Journal of Infectious Disease 1989 ; 159 : 195-204.
- 98- Nguyen V., Les méningites bactériennes en recul. Quotidien du Médecin, 30 Janv. 1996, 5779 : 6-7.
- 99- M.N., Méningites de type B : des perspectives vaccinales. Quotidien du Médecin, 24 Mai 1996, 5858 : 5.
- 100- Langué J., Preziosi P. et al., Vaccination des enfants de 3 mois avec le polysaccharide capsulaire d' *Haemophilus influenzae* type b conjugué à la protéine tétanique. Méd. et Hyg. 1991 ; 49 : 422-29.
- 101- ACIP, Polysaccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. MMWR 1991 ; 40 : 1.
- 102- Livartowski A., Guyot C., Dabernat H., Carrere C., Reinert C., Epidémiologie des infections à *Haemophilus influenzae* type b. Arch. Fr. Pediatr. 1989 ; 46 : 175-85.
- 103- Faber C., Les méningites à *Haemophilus* ont disparu depuis 2 ans dans le Val-de-Marne. Quotidien du Médecin 1996 ; 5772 : 9.
- 104- Eskola J., Efficacité de la vaccination contre Hib en Finlande. Vaccine 1991 ; 9 : 514-16.
- 105- Spitalier D., Les principales vaccinations de l'enfant, Th. Pharm. Lyon 1, 1989.
- 106- L'Impatient, Juin 1996, H.S. 11 : 76-78.
- 107- Contre-indications vaccinales. B.E.H. 1986 ; 4.
- 108- Calendrier vaccinal 1996-1997. B.E.H. 1996 ; 35 : 151-2.
- 109- Lettre de l'Infectiologue, Fèv. 1996.
- 110- O.M.S., Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques. Relev. Epidem. Hebd. 1993 ; 68 : 345.
- 111- Capron A., Les espoirs de vaccins contre la bilharziose. Pour la Science 1992 ; 178 : 30.
- 112- O.M.S., Dengue et dengue hémorragique. Relev. Epidem. Hebd. 1993 ; 68 : 357.
- 113- Nau J.Y., L'épidémie de dengue hémorragique progresse à l'échelle planétaire. Le Monde, 12 Déc. 1996, 24.
- 114- Faber C., Depuis 5 ans, le nombre de cas de paludisme importé est stable. Quotidien du Médecin 1996 ; 5886 : 6.
- 115- Bargoin V., SIDA : les 8 questions soulevées par la recherche d'un vaccin. Quotidien du Médecin 1996 ; 5882 : 6.
- 116- O.M.S., La pandémie mondiale du VIH-Sida. Situation actuelle. Relev. Epidem. Hebd. 1995 ; 70 : 5.
- 117- O.M.S., Surveillance du Sida en France. Bull. Epidem. Hebd. 1995 ; 8 : 95.

- 118- Faber C., Encéphalite japonaise : un vaccin vivant atténué mis au point en Chine. *Quotidien du Médecin* 1996 ; 5871 : 10.
- 119- Steinhoff M., Japanese encephalitis : a Chinese solution ?, Hennessy S. et al., Effectiveness of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2) : a case-control-study. *Lancet* 1996 ; 347 : 1570-71 ; 1583-86.
- 120- Nguyen V., Un virus anticancer testé chez l'homme. *Quotidien du Médecin* 1996 ; 5932 : 8.
- 121- Olivier D., Cancer du col : les résultats prometteurs d'une immunothérapie. *Quotidien du Médecin* 1996 ; 5863 : 12.
- 122- Borysiewicz L.K. et al., A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996 ; 347 : 1523-27.
- 123- Cabut S., Cancer du col : essai vaccinal encourageant. *Impact Médecin* 1996 ; 326 : 80.
- 124- De V. E., Cancer du poumon à petites cellules : un vaccin thérapeutique prolongerait la survie. *Quotidien du Médecin* 1996 ; 5858 : 7.
- 125- Cryz S.J., Favre D., Viret J.F., Bacterial vectors for the delivery of vaccine antigens. In : Plotkin S., Fantini B., *Vaccinia, vaccination and vaccinology : Jenner, Pasteur and their successors* ; 321-27.
- 126- Ellis R.W., The applications of rDNA technology to vaccines. In : Plotkin S., Fantini B., *Vaccinia, vaccination and vaccinology : Jenner, Pasteur and their successors* ; 303-13.
- 127- Tastemain C., Immunisation : vacciner à l'ADN. *Science et Vie* 1995 ; 933 : 66-68.
- 128- Leclerc C., Le bel avenir des vaccins, Maurice J., Une révolution ? La vaccination par ADN. *La Recherche* 1995 ; 276 : 548-55 ; 556-59.
- 129- Skomska-Godefroy J., La résistance contemporaine à la vaccination : le cas français. In : Moulin A.M., *L'Aventure de la Vaccination*, ed. Fayard. 1996 ; 423-37.
- 130- Delarue F., *L'Intoxication Vaccinale*, Ed. Seuil, Paris, 1977.
- 131- Violon C., Existe-t-il encore une opposition vaccinale en France ? *Th. Med.*, Lyon 1, 1989.
- 132- Puig-Barnera J., Marquez-Calderon S., Effectiveness of influenza vaccine in the elderly. A critical review of the bibliography. *Med. Clin. Barc.* 1995 ; 105 (17) : 645-8.
- 133- Morgan R., King D., Turnbull C.J., Influenza vaccination : do the aged reap the benefit ? *Postgrad. Med. J.* 1995, 71 (831) : 22-3.
- 134- Cottone J.A., Puttaiah R., Hepatitis B virus infection. Current status in dentistry. *Dent. Clin. North Am.* 1996 ; 40 (2) : 293-307.
- 135- Agerton T.B., Mahoney F.J., Polish L.B., Shapiro C.N., Impact of the bloodborne pathogens standard on vaccination of healthcare workers with hepatitis B vaccine. *Infect. Control Hosp. Epidem.* 1995 ; 16 (5) : 287-91.
- 136- Sivarajasingam V., Laszlo J., Ogden G.R., Extent of hepatitis B immunisation among medical and dental students. *B.M.J.* 1995 ; 311 (6999) : 231.
- 137- Monnet C., *La vaccination, son intérêt, sa pratique et sa réglementation*. Th. Pharm. Grenoble, 1988.

## CONCLUSIONS

Par ce travail, nous avons voulu permettre au pharmacien d'avoir toutes les bases requises pour répondre aux éventuelles interrogations de sa clientèle. De part la connaissance des caractéristiques pharmacologiques des vaccins, ainsi que par les données épidémiologiques citées, il sera à même de pouvoir se faire une opinion, nous l'espérons objective, quant à l'opportunité de conseiller la pratique de telle ou telle vaccination.

L'aspect de l'opposition vaccinale en France nous a paru intéressant. Bien que trop souvent empreinte d'une vision négative, l'opposition à la vaccination permet la remise en question d'une pratique systématique. Même si bien souvent ces idées résultent de certaines valeurs déontologiquement contestables, elles ont le mérite d'interpeller et par là, de remettre en cause le système coercitif de la Santé Publique.

Enfin, l'approche des nouvelles méthodes de production des "vaccins du futur" permettra de cerner quelque peu les enjeux de la recherche en vaccinologie et surtout d'anticiper l'arrivée des vaccins qui demain seront disponibles en officine.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

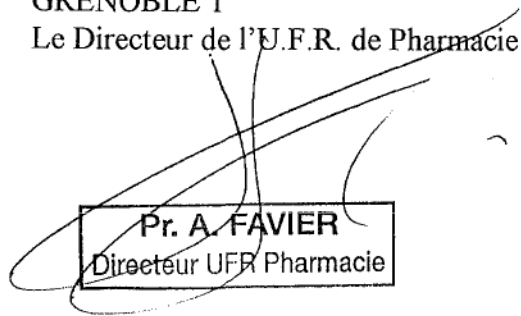
GRENOBLE, le 9 Octobre 1997

Le Président du Jury



GRENOBLE, le 10/10/97

P/Le Président de l'Université J. Fourier -  
GRENOBLE 1  
Le Directeur de l'U.F.R. de Pharmacie



Pr. A. FAVIER  
Directeur UFR Pharmacie

## SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la faculté,  
des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art  
et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience  
et de respecter non seulement la législation en vigueur,  
mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs  
envers le malade et sa dignité humaine ;  
en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état  
pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

